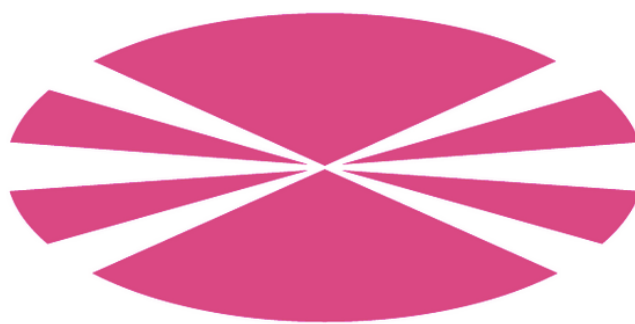


UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud



El uso de antídotos para la
extravasación de gluconato cálcico:
estudio experimental en ratones

Autor: Francisco Javier Pacheco Compañía

Tesis doctoral UDC / 2018

Director: Francisco Javier de Toro Santos

Co-director: José Midón Míguez



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. Francisco Javier de Toro Santos, Profesor de la Universidad de A Coruña,
y D. José Midón Míguez, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de A
Coruña.

CERTIFICAN:

Que D. Francisco Javier Pacheco Compañía, Licenciado en Medicina por la
Universidad de Granada, ha realizado bajo nuestra dirección la presente tesis doctoral
titulada "El uso de antídotos para la extravasación de gluconato cálcico: estudio
experimental en ratones", y que dicha tesis cumple los requisitos para optar al grado
de doctor.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, firman la presente en A Coruña a

_____/_____/_____

Dr. Francisco Javier de Toro Santos

Dr. José Midón Míguez

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis supone la culminación de un trabajo que abarcó muchas horas de dedicación no sólo por mi parte, si no también por el apoyo de otras personas sin las cuales no hubiera sido posible llevarla a cabo.

En primer lugar quiero dar las gracias al Dr. Francisco Javier de Toro Santos y al Dr. José Midón Míguez, ambos directores de esta tesis. Sus consejos siempre fueron constructivos y nunca me frenaron a la hora de avanzar en la investigación, lo cual les agradezco enormemente.

Agradecer a los miembros de la Unidad de Cirugía Experimental y al Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) su ayuda durante la realización del trabajo de investigación en ratones, especialmente a Alberto, Patricia, Tino y María, que siempre me ayudaron con lo que necesitaba.

Gracias también a la Dra. María Teresa Yebra-Pimentel (Anatomía Patológica) y al Dr. Joaquín Mosquera (Radiología) por sus imprescindibles aportaciones a la hora de analizar las biopsias tomadas durante el estudio.

Dar las gracias al Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), y sobre todo a Ángeles Porta, por su aportación con los antídotos empleados, y al Departamento de Estadística y Epidemiología del mismo hospital por su ayuda en el cálculo de los parámetros estadísticos de este estudio.

También quiero agradecer por su apoyo durante la realización de esta tesis a los miembros del Servicio de Cirugía Plástica del CHUAC, en especial al Dr. Mauricio Avellaneda Oviedo, a la Dra. Alba González Rodríguez y a la Dra. Sara Alicia González Porto, compañeros de doctorado durante estos años.

Le doy las gracias a mis padres, Paco y Carmen María, y a mi hermana Marta, por apoyarme en todos los aspectos de mi vida y empujarme a seguir mis sueños. Sin ellos mi dedicación a la medicina y a la ciencia nunca habría comenzado y nunca habría llegado hasta aquí.

Por último quiero agradecerle a mi esposa, Ana, su apoyo incondicional y su comprensión por las largas horas robadas a un tiempo que debería haber sido para ella pero que fueron dedicadas a la elaboración de esta tesis. Su espíritu trabajador y de superación me inspiró para completar esta gran tarea, y su amor me ayudó a sobrellevarla con ilusión.

A todos ellos, gracias.

A mi hermana

RESUMO

Introdución

O extravasamento de gluconato cálcico pode causar serios danos aos tecidos brandos, como calcificación e necrose. O obxectivo deste estudo é analizar o efecto beneficioso de catro posibles antídotos para o extravasamento de gluconato de calcio: a hialuronidasa, o tiosulfato de sodio, a triamcinolona acetónido e a solución salina fisiolóxica.

Metodoloxía

O estudo incluíu 89 ratones Balb/c. As sustancias empregadas no estudo foron gluconato de calcio 4,6 meq/10 ml, hialuronidasa 1,500 UI/ml, tiosulfato de sodio ao 25%, triamcinolona acetónido de 40 mg/ml 0,5 mg/kg e solución salina 0,9%. Deixáronse pasar cinco minutos logo da infiltración do gluconato cálcico e despois infiltrouse o antídoto. Despois das tres semanas, realizouse unha biopsia cutánea e un estudo radiográfico e histopatolóxico.

Resultados

No estudo radiográfico e histopatolóxico mostrouse que tanto o tiosulfato de sodio e a hialuronidasa reduciron significativamente os depósitos de calcio nos tecidos brandos. O tiosulfato sódico tamén reduciu a aparición de lesións na pel, non a hialuronidasa. Non se atoparon diferenzas co uso da triamcinolona acetónido nin da solución salina.

Conclusións

O tiosulfato de sodio e a hialuronidasa reducen a aparición dos depósitos de calcio tras o extravasamento de gluconato de calcio.

RESUMEN

Introducción

La extravasación de gluconato cálcico puede provocar daños graves en los tejidos blandos, como calcificación y necrosis. El objetivo del presente trabajo es analizar el efecto beneficioso de cuatro posibles antídotos locales para la extravasación de gluconato cálcico: la hialuronidasa, el tiosulfato sódico, la triamcinolona acetónido y el suero salino fisiológico.

Metodología

En el estudio se incluyeron 89 ratones Balb/c. Las sustancias que se emplearon en el estudio fueron gluconato cálcico 4,6 mEq/10 ml, hialuronidasa 1500 UI/ml, tiosulfato sódico 25%, triamcinolona acetónido 40 mg/ml 0,5 mg/kg y suero salino al 0,9%. Se dejaron pasar cinco minutos tras la infiltración de gluconato de calcio para después infiltrar el antídoto. A las tres semanas se hizo una biopsia de piel y se realizó un estudio radiográfico e histopatológico.

Resultados

En el estudio radiográfico e histopatológico se observó que tanto el tiosulfato sódico como la hialuronidasa redujeron de manera significativa los depósitos de calcio en los tejidos blandos. El tiosulfato sódico disminuyó también la aparición de lesiones cutáneas, no así la hialuronidasa. No se encontraron diferencias con el uso de suero salino ni de triamcinolona acetónido.

Conclusiones

El tiosulfato sódico y la hialuronidasa reducen la aparición de depósitos de calcio tras la extravasación de gluconato cálcico.

ABSTRACT

Background

Calcium gluconate extravasation is a process that can cause serious lesions in soft tissues, such as calcification and necrosis. The aim of the present study is to analyze the beneficial effects of four possible local antidotes for calcium gluconate extravasation: hyaluronidase, sodium thiosulfate, triamcinolone acetonide and physiological saline solution.

Methods

89 Balb/c mice were included in the study. The substances selected for use in this study were calcium gluconate 4.6 mEq/10ml, hyaluronidase 1500 IU/ml, sodium thiosulfate 25%, triamcinolone acetonide 40 mg/ml 0.5 mg/kg, and saline solution 0.9%. Five minutes were allowed to lapse after the calcium gluconate infiltration and then an antidote was infiltrated. After three weeks, a skin biopsy was performed and a radiographic and histological study carried out.

Results

In the radiographic and histopathological study it was observed that both sodium thiosulfate and hyaluronidase significantly reduced calcium deposits in the soft tissues. Sodium thiosulfate also reduced the appearance of skin lesions, but not hyaluronidase. No differences were found with the use of saline and triamcinolone acetonide.

Conclusions

Sodium thiosulfate and hyaluronidase reduce the development of calcium deposits after calcium gluconate extravasation.

PRÓLOGO

El presente trabajo surge inicialmente de la idea de desarrollar un protocolo de actuación ante las extravasaciones de contrastes en nuestro centro allá por el año 2013. Durante y posteriormente al desarrollo de dicho protocolo realicé un estudio exhaustivo de las técnicas actuales en el manejo de las extravasaciones llegando a la conclusión de que no hay nada estandarizado, mucho menos si pretendemos tratar a todos los fármacos como un único agente común que se comporta igual en cualquier situación.

La administración de fármacos por vía intravenosa está asociada a una serie de complicaciones inherentes al proceso de infiltrar una sustancia extraña en el interior del organismo. Entre dichas complicaciones se encuentra la extravasación. La extravasación se produce cuando la sustancia infiltrada sale fuera de la vena que se había empleado para su inoculación provocando la diseminación de dicha sustancia a través de los tejidos blandos.

Existen numerosas publicaciones en la literatura que recogen el efecto que provocan los fármacos cuando se extravasan. La mayoría de los estudios al respecto se centran en la extravasación de quimioterápicos y contrastes radiológicos por ser eventos que ocurren con relativa frecuencia. En el caso de la extravasación de gluconato cálcico la mayoría de los artículos publicados presentan casos clínicos aislados, por lo que hay pocas publicaciones que recojan series que permitan el análisis epidemiológico de este proceso. El gluconato cálcico es una sal que se emplea para corregir el déficit de calcio en la sangre. Su uso es muy frecuente en neonatos, sobre todo en niños que precisan de cuidados intensivos. Por lo tanto la extravasación de gluconato cálcico es un proceso que, si bien no es habitual, ocurre con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos de neonatología. El calcio extravasado puede precipitar en los tejidos blandos ocasionando lesiones histológicas graves.

Dado que se trata de un proceso muy poco frecuente es difícil llevar a cabo estudios epidemiológicos en un mismo centro. Así mismo, a pesar de que las lesiones asociadas pueden ser graves, hay muy pocos artículos publicados en relación al uso de antídotos para prevenir las lesiones ante la extravasación de calcio. Hasta la fecha sólo existe un estudio experimental en conejos en relación al uso de un antídoto en la extravasación de gluconato cálcico, y la relevancia clínica del mismo es muy limitada, por lo que la investigación de antídotos en el caso del gluconato cálcico es un tema abandonado que precisa llevar a cabo una investigación en profundidad.

En el presente trabajo revisaremos la relación del calcio con el organismo, desde el punto de vista fisiológico y terapéutico. También estudiaremos en profundidad los procesos asociados con la extravasación de sustancias en los tejidos blandos y sobre todo de los efectos de la extravasación de gluconato cálcico. Así mismo, se llevará a cabo una revisión bibliográfica sobre todos los casos documentados en la literatura científica relacionados con la extravasación de calcio. Para finalizar y como objetivo principal de la presente tesis, analizaremos mediante un estudio experimental en ratones los posibles antídotos que eviten los depósitos de calcio tras la extravasación de gluconato cálcico.

FJPC, 2018.

TABLA DE CONTENIDOS

1. ESTADO DEL ARTE	1
1.1. Los tejidos blandos.....	2
- 1.1.1. Estructura histológica de la piel	2
- 1.1.2. Estructura histológica del músculo	6
- 1.1.3. Diferencias con los tejidos blandos del ratón	7
1.2. El metabolismo del calcio	10
- 1.2.1. El calcio en el organismo	10
- 1.2.2. Fisiopatología del calcio: hipocalcemia e hipercalcemia	12
- 1.2.3. El calcio en la práctica clínica	13
- 1.2.4. El calcio en la UCI pediátrica	15
1.3. La calcinosis cutis	18
- 1.3.1. Definición de la calcinosis cutis	18
- 1.3.2. Síndromes asociados a la calcinosis cutis	24
- 1.3.3. Calcinosis cutis vs. Calcifilaxia	27
1.4. Las extravasaciones	32
- 1.4.1. Definición de extravasación	32
- 1.4.2. Etiología y fisiopatología de la extravasación	34
- 1.4.3. Signos y síntomas asociados a la extravasación.....	35
- 1.4.4. Factores de riesgo	40
o 1.4.4.1. Factores asociados con el paciente	40
o 1.4.4.2. Factores asociados con el fármaco	41
o 1.4.4.3. Factores asociados con la técnica o iatrogénicos.....	44
- 1.4.5. Sustancias extravasadas	46
o 1.4.5.1. Extravasación de quimioterápicos	46
o 1.4.5.2. Extravasación de contrastes radiográficos	48
o 1.4.5.3. Extravasación de sales de calcio	52
o 1.4.5.4. Extravasación de otras sustancias	53
- 1.4.6. Prevención y tratamiento de la extravasación	59
o 1.4.6.1. Tratamiento conservador de la extravasación	60
o 1.4.6.2. Antídotos frente a los efectos de la extravasación	64
o 1.4.6.3. Tratamiento quirúrgico de la extravasación	70
o 1.4.6.4. Tratamiento de las lesiones asociadas a la extravasación	73
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	74
2.1. Revisión de los casos publicados	75
2.2. Estudio experimental en ratones	75
3. REVISIÓN DE LOS CASOS PUBLICADOS ...	76
3.1. Metodología	77
3.2. Resultados	78
3.3. Discusión	82

3.4. Conclusiones	83
3.5. Casos clínicos en nuestro centro	84
4. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATONES	90
- 4.1. Objetivos del estudio	91
- 4.2. Metodología	92
o 4.2.1. Modelo de experimentación animal	93
o 4.2.2. Sustancias empleadas	94
o 4.2.3. Grupos de estudio	95
o 4.2.4. Anestesia, técnicas invasivas y eutanasia	97
o 4.2.5. Fases del estudio	104
o 4.2.6. Análisis estadístico	106
-4.3. Resultados.....	107
o 4.3.1. Estudio piloto	108
o 4.3.2. Estudio experimental. Fases 1 y 2	110
o 4.3.2.1. Análisis de las lesiones	110
o 4.3.2.2. Análisis de los resultados radiográficos	119
o 4.3.2.3. Análisis del estudio histológico	128
o 4.3.2.4. Análisis general	137
-4.4. Discusión	140
o 4.4.1. Las lesiones de tejidos blandos	144
o 4.4.2. Diagnóstico de imagen	146
o 4.4.3. Diagnóstico histopatológico	148
o 4.4.4 Prevención y tratamiento de la extravasación de gluconato cálcico ...	149
o 4.4.4.1. Efectos del suero salino como antídoto	151
o 4.4.4.2. Efectos de la hialuronidasa como antídoto	153
o 4.4.4.3. Efectos del tiosulfato sódico como antídoto	155
o 4.4.4.4. Efectos de la triamcinolona acetónido como antídoto	159
o 4.4.5. Limitaciones del estudio y estudios a desarrollar	162
-4.5. Conclusiones	164
5. BIBLIOGRAFÍA	166
6. ANEXOS	180
7. ÍNDICE DE TÉRMINOS	203

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	LEYENDA	PAG
1	Estadios según los signos y síntomas asociados a la extravasación de sustancias.	36
2	Clasificación de los quimioterápicos en relación a su citotoxicidad	47
3	Comparación de la concentración de yodo, ionicidad y osmolalidad de algunos contrastes yodados.	50
4	Algunos ejemplos de contrastes para RMN, clasificados según ionicidad y la osmolalidad.	52
5	Comparación de osmolaridad entre el cloruro de calcio y el gluconato de calcio.	52
6	Comparación del pH y la osmolaridad en algunas sustancias no farmacológicas empleadas en infiltración intravenosa.	53
7	Signos presentados, localización de las lesiones y tratamientos registrados en los artículos revisados de casos de extravasación de calcio.	79
8	Hallazgos histopatológicos y la localización en las distintas capas de los tejidos blandos.	81
9	Clasificación de Lee para los hallazgos radiográficos tras la extravasación de calcio.	81
10	Concentración de las sustancias contenidas en la ampolla de gluconato cálcico.	94
11	Concentración de las sustancias contenidas en la ampolla de triamcinolona acetónido.	94
12	Signos que se recogen durante cada exploración de los ratones a los 7, 14 y 21 días.	100
13	Tabla de recogida de los signos que deben analizarse para evaluar el grado de sufrimiento animal a los 7, 14 y 21 días.	101
14	Protocolo de actuación en función del grado de sufrimiento animal.	101
15	Resultados del estudio piloto.	108
16	Comparación de la presencia de calcio en el estudio radiográfico y en el estudio histológico y la presencia de lesiones entre el grupo sólo con antídoto y el grupo sólo con gluconato cálcico.	109
17	Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que sólo se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico.	113
18	Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de suero salino.	114
19	Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de triamcinolona acetónido 0,5 mg/kg.	114
20	Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de tiosulfato sódico al 12%.	115
21	Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que sólo se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de hialuronidasa (1500 UI/ml).	116
22	Porcentaje total de ratones en los que se observaron las lesiones a los 7, 14 y 21 días.	117

TABLA	LEYENDA	PAG
23	Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo sin antídoto	121
24	Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con suero salino	122
25	Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con triamcinolona acetónido.	122
26	Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con tiosulfato sódico.	123
27	Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con hialuronidasa.	124
28	Relación entre la presencia de lesiones cutáneas a las tres semanas y el tamaño de los depósitos de calcio hallados en la radiografía.	125
29	Ratones según el tamaño de los depósitos encontrados en la radiografía.	125
30	Significación estadística según el tamaño de los depósitos de calcio en el estudio radiográfico.	126
31	Análisis estadístico del diámetro mayor de los depósitos de calcio evidenciado en las radiografías.	127
32	Análisis estadístico del diámetro mayor de los depósitos de calcio evidenciado en las radiografías comparado en relación a la presencia o ausencia de lesiones a las tres semanas	127
33	Tabla de recogida de los signos valorados en el estudio histopatológico.	130
34	Hallazgos histológicos en el grupo sin antídoto.	131
35	Hallazgos histológicos en el grupo de suero salino.	132
36	Hallazgos histológicos en el grupo con triamcinolona acetónido.	132
37	Hallazgos histológicos en el grupo con tiosulfato sódico.	133
38	Hallazgos histológicos en el grupo con hialuronidasa.	134
39	Resultados de la presencia de lesiones, hallazgos radiográficos e histológicos en cada grupo de estudio.	138
40	Resumen de los resultados obtenidos en cada grupo en referencia a las lesiones cutáneas y en el estudio radiográfico e histológico.	139
41	Relación de la solubilidad del tiosulfato cálcico con respecto a otras sales de calcio.	157

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	LEYENDA	PAG
1	Corte histológico de una biopsia de piel de ratón.	7
2	Paciente de 72 años con calcinosis cutis secundaria a esclerodermia.	18
3	Osificación del cartílago del pabellón auricular.	19
4	Epitelioma calcificante de Malherbe.	21
5	Edema y eritema tras la extravasación de contraste yodado durante la realización de una TC.	49
6	Paciente de 64 años que sufre extravasación de contraste yodado en brazo izquierdo durante la realización de una TC.	51
7	Desbridamiento tras necrosis secundaria a extravasación de nutrición parenteral.	54
8	Paciente de 46 años que durante su estancia en la UCI sufre extravasación de suero hipertónico.	54
9	Paciente de 14 días de vida que sufre extravasación de suero salino en el dorso de la mano.	58
10	Extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la mano. El paciente presenta lesiones ampollosas con contenido de calcio.	84
11	Extravasación de gluconato cálcico en el dorso del pie. Se observan dos escaras necróticas en el borde externo del pie.	85
12	Extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la mano.	86
13	Extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la muñeca.	87
14	Extravasación de gluconato cálcico en maléolo externo del tobillo derecho.	88
15	Escara necrótica en el dorso de la mano secundaria a extravasación de gluconato cálcico.	89
16	Pie de rey. Empleado para medir las lesiones en los animales.	97
17	Microscopio óptico y sistema de captura de imagen.	97
18	Colocación del ratón en la mesa de intervención.	98
19	Técnica para realizar las infiltraciones en el dorso del ratón.	99
20	Incisión cutánea en el dorso del ratón para la toma de biopsia.	102
21	Diseción submuscular para la toma de biopsia.	103
22	Placas blanco-amarillentas en el dorso del ratón. Dichas marcas se corresponden con el calcio depositado.	111
23	Úlcera en el dorso del ratón, asociada a depósitos de calcio.	111
24	Porcentaje de casos con úlceras a los 7, 14 y 21 días.	117
25	Porcentaje de casos con placas a los 7, 14 y 21 días.	118
26	Porcentaje de casos con algún tipo de lesión a los 7, 14 y 21 días.	118
27	Patrones radiográficos de las biopsias tomados mediante mamógrafo.	119
28	Estudio histológico. Detalle de un depósito de calcio en la dermis. Hematoxilina-eosina (x20).	129
29	Estudio histológico. Detalle de un depósito de calcio en la dermis. Von Kossa (x20).	129
30	Estudio histológico. Detalle de un depósito de calcio en la dermis. Rojo de alizarina (x20).	129
31	Casos con infiltración de calcio y su distribución según localización histológica.	135
32	Número de casos con infiltrado inflamatorio y patrón que describe.	136
33	Cicatriz hundida en el hombro secundaria a la infiltración subcutánea accidental de triamcinolona acetónido para el tratamiento de cicatrices queloides.	160

ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **ADP:** Adenosín difosfato.
- **AHO:** Osteodistrofia hereditaria de Albright.
- **ATP:** Adenosín trifosfato.
- **CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.
- **CREST** (síndrome): Calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias.
- **FGF-23:** *Fibroblast growth factor 23*.
- **H&E:** Hematoxilina-eosina
- **PGS:** *Purple glove syndrome*.
- **POH:** Heteroplastia ósea progresiva.
- **PELOD** (índice): *Paediatric Logistic Organ Dysfunction*.
- **PTH:** Paratohormona.
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear.
- **TC:** Tomografía computerizada.
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.
- **1,25OH₂D:** 1,25-dihidroxivitamina D.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1.LOS TEJIDOS BLANDOS

1.1.1. Estructura histológica de la piel¹

La piel es el tejido que recubre nuestro cuerpo. Es un órgano complejo que nos protege del medio ambiente al mismo tiempo que nos permite relacionarnos con el mismo. Las funciones de la piel son proveer una barrera física permeable, protección contra agentes infecciosos, termorregulación, el sentido del tacto, protección contra la radiación ultravioleta, reparación y regeneración de heridas y nos aporta nuestra apariencia física externa.

Se divide en tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis.

La capa más externa es la **epidermis**, formada en su mayor parte por queratinocitos, células que tienen la capacidad de producir queratina. Esta capa además está formada por otras poblaciones celulares como son los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel.² El grosor de la epidermis varía de 0,4 a 1,5 mm. Se divide en una serie de estratos. Del más profundo al más superficial nos encontramos el estrato basal, el estrato espinoso, el estrato granuloso, el estrato lúcido (este último no es constante) y el estrato córneo.

El **estrato basal**, el más profundo, alberga células con alta actividad mitótica. Estas células se adhieren a la membrana basal a través de filamentos de queratina a hemidesmosomas y a otras células vecinas a través de desmosomas.¹ Las células se organizan en columnas que progresivamente se van diferenciando desde el estrato basal hasta el estrato córneo (lo que se conoce como unidades de proliferación epidérmica). En el humano el tiempo medio desde que el queratinocito pierde el contacto con la membrana basal hasta que alcanza el estrato córneo es de 14 días. Desde que la célula alcanza el estrato córneo hasta que se produce la descamación final pasan otros 14 días.

El **estrato espinoso** recibe este nombre por el aspecto *espinoso* que adquieren las células en los cortes histológicos. Las células espinosas contienen gran cantidad de filamentos de queratina, organizados alrededor del núcleo, insertados en los desmosomas periféricos. En las células aparecen organelas conocidas como *gránulos laminares*.

El **estrato granuloso** se denomina así por los gránulos basofílicos de queratohialina. En este estrato se forman gran parte de los componentes que funcionan de barrera en la piel. En la parte más superficial las células desarrollan un proceso de destrucción programada durante la cual la apoptosis destruye el núcleo celular y la mayoría de los componentes celulares, a excepción de los filamentos de queratina y la matriz de filagrina.

El **estrato lúcido** recibe este nombre por el aspecto translúcido que presentan sus células al verlas al microscopio. Es una capa que sólo está presente en determinadas zonas del cuerpo con piel gruesa como son la palma de las manos y la planta de los pies. Funciona como interfase entre la capa córnea y la granulosa en esas zonas de piel gruesa.

El **estrato córneo** está compuesto por células anucleadas aplanadas. Esta capa provee la barrera que evita la pérdida de agua y la entrada de sustancias del exterior. La estructura de barrera se produce por la combinación de células ricas en proteínas rodeadas por una matriz lipídica extracelular.

Además de queratinocitos existen otras células en la epidermis. Los **melanocitos** son células dendríticas que se asientan sobre la capa basal y sintetizan melanina. Existe un melanocito por cada 5-6 queratinocitos. La melanina es un polímero pigmentado almacenado en organelas conocidas como melanosomas. Los melanosomas son transferidos a los queratinocitos a través de los procesos dendríticos. Debido a la

descamación constante de los queratinocitos la síntesis de melanosomas es continua para mantener la pigmentación de la piel.³ Las **células de Merkel** son mecanorreceptores localizados en zonas de alta sensibilidad táctil como el cuero cabelludo, la piel glabra de los dedos, los labios y la cavidad oral. Se localizan entre los queratinocitos basales. Presentan gránulos similares a los que tienen las neuronas que contienen sustancias similares a neurotransmisores y marcadores neuroendocrinos. Las **células de Langerhans** son células dendríticas relacionadas con el sistema inmunológico de la piel. Se localizan mayormente en la posición suprabasal pero pueden localizarse también en la capa espinosa y la granulosa. Su principal función es presentar antígenos a las células T de la epidermis.

La **membrana basal** o unión dermo-epidérmica forma la interfase entre la dermis y la epidermis. Su función principal es mantener unidas ambas capas y evitar las agresiones de agentes externos. Se trata de una barrera semipermeable relacionada con el citoesqueleto de las células basales.

La **dermis** se localiza profunda a la epidermis, bajo la membrana basal. Se compone de un tejido conectivo que integra fibras y células que albergan los vasos y nervios de la piel. Contiene células de múltiples tipos como son los fibroblastos, los macrófagos, los mastocitos y otras células del sistema inmune. Aporta a la piel su flexibilidad y elasticidad así como la fuerza tensil. Se divide en dos capas, la dermis papilar y la dermis reticular. La **dermis papilar** se adentra en la epidermis mediante papilas, como su nombre indica, y está formada por fibroblastos y otras células dispersas entre haces de finas fibras de colágeno. La **dermis reticular**, más profunda, está formada por fibras de colágeno más gruesas que se dirigen paralelas a la superficie cutánea, así como de fibras elásticas que rodean a las anteriores. A mayor profundidad las fibras son cada vez más gruesas. Entre las capas papilar y reticular existe un plexo subpapilar de vasos que delimita ambas zonas. La mayoría de las fibras de colágeno

de la dermis son de tipo I (80-90%), seguidas del tipo III (8-12%) y el tipo V (menos del 5%). El colágeno tipo IV está presente en la membrana basal.

La **hipodermis** o tejido subcutáneo forma la capa lipídica de la piel. Su función es la de reserva de energía, amortigua y protege la piel y permite el deslizamiento de ésta sobre las estructuras profundas. Las células más frecuentes en esta capa son los adipocitos. Se organizan en lóbulos definidos por septos de tejido conectivo.

La piel alberga también una serie de estructuras que son fundamentales para el funcionamiento normal de la misma como son los anejos cutáneos. Entre éstos se encuentra el folículo piloso.

El **folículo piloso** es la estructura desde la cual se desarrolla el pelo. Cada folículo piloso está formado por varias partes. La porción más profunda es el bulbo piloso. En esta zona se localiza la papila dérmica desde la cual se origina el pelo. La parte intermedia del folículo se conoce como istmo y la parte más superficial se conoce como infundíbulo. El folículo piloso presenta un ciclo en su desarrollo de tres etapas que son conocidas como anagén (crecimiento), catagén (involución) y telogén (caída). En función de la localización del folículo estas fases tendrán una duración distinta. En el cuero cabelludo la fase de anagén puede durar hasta más de 8 años mientras que en las pestañas va de 1 a 6 meses.⁴

Otros anejos presentes en la piel son las uñas, las glándulas sudoríparas, las glándulas apocrinas y las glándulas ecrinas.

1.1.2. Estructura histológica del músculo

El tejido muscular está compuesto por células que optimizan la capacidad celular universal de la contractilidad.⁵ Las células musculares presentan microfilamentos de actina que se adhieren a otras proteínas para generar las fuerzas necesarias para la contracción muscular, la cual permite el movimiento. La contracción se produce por el deslizamiento de los filamentos de miosina a lo largo de los filamentos de actina.

Existen tres tipos de tejido muscular: el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el músculo liso. El **músculo esquelético** contiene haces de células multinucleadas muy largas con estriaciones cruzadas. Su contracción es rápida, contundente y generalmente bajo control voluntario. El **músculo cardíaco** también tiene estriaciones cruzadas y está compuesto de células alargadas, a menudo ramificadas, unidas entre sí mediante estructuras llamadas discos intercalados que son únicos para el músculo cardíaco. La contracción es involuntaria, vigorosa y rítmica. El **músculo liso** presenta células fusiformes que carecen de estriaciones y tienen contracciones lentas e involuntarias.

Los haces de fibras musculares se organizan mediante tejido conectivo. Este tejido conectivo se divide en endomisio, perimisio y epimisio. El endomisio rodea cada fibra muscular individual. Varias fibras musculares se organizan en fascículos los cuales se rodean de perimisio. Todos los fascículos se rodean de epimisio lo que da forma al músculo en sí.

1.1.3. Diferencias con los tejidos blandos del ratón⁶

La piel de los mamíferos tiene una estructura similar en todas sus especies. La piel en los roedores presenta las mismas capas que en el humano, es decir, se divide en epidermis, dermis e hipodermis o tejido celular subcutáneo (Figura 1).

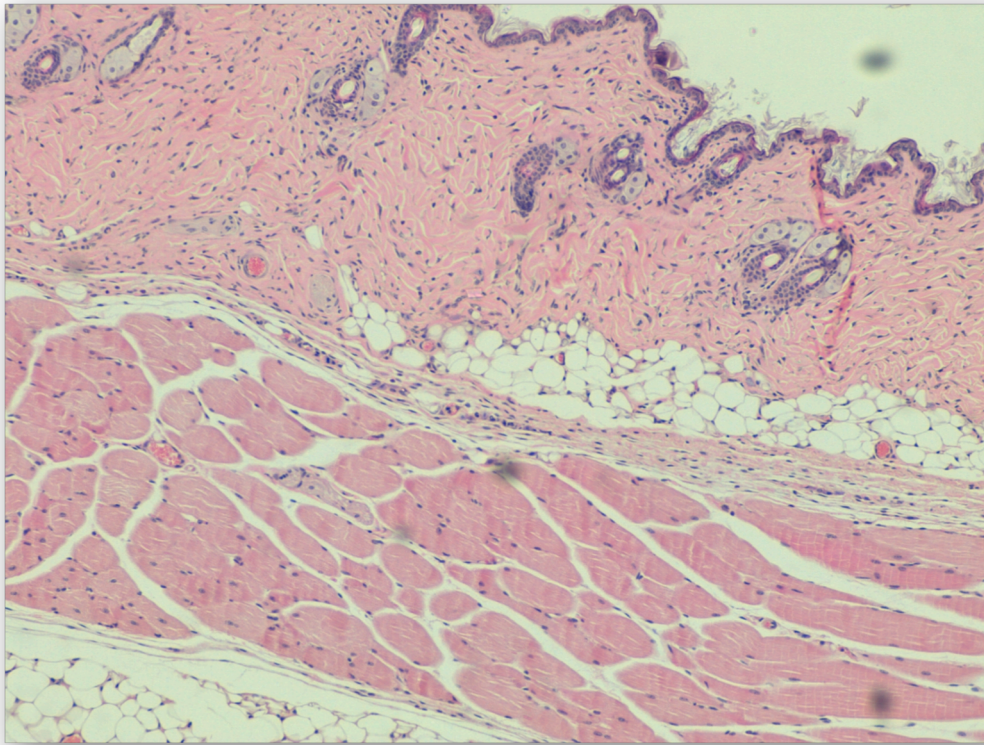


Figura 1: Corte histológico de una biopsia de piel y músculo de ratón (Hematoxilina-eosina x10): Se pueden apreciar las distintas capas de la piel (epidermis, dermis, hipodermis) y el plano muscular.

La **epidermis** está compuesta en su mayor parte por queratinocitos y, al igual que en el humano, existen otras células como son las células de Langerhans, los melanocitos y las células de Merkel.

La **dermis** está formada por un tejido conectivo fibroso con fibras elásticas y reticulares entrelazadas con fibras de colágeno. La estructura de la dermis en el roedor también es similar, presentando glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas,

folículos pilosos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y fibras nerviosas. El crecimiento del pelo también tiene tres fases (anagén, catagén y telogén).

El **tejido subcutáneo** se compone de tejido conectivo y tejido adiposo. Como ya hemos dicho los anejos cutáneos también son similares presentando folículos pilosos, uñas, glándulas sebáceas, sudoríparas, ecrinas y apocrinas.

Hasta aquí vemos que la estructura de la piel del roedor es muy similar a la piel del humano, pero existen algunas características específicas que las diferencian.

Las **glándulas de Zymbal** son unas glándulas sebáceas que presentan los roedores localizadas en la base del conducto auditivo externo. Las células de estas glándulas contienen la isoenzima citocromo P450 y peroxidasas que permiten un metabolismo químico.

Las **glándulas apocrinas** están distribuidas por la mayor parte de la piel en la mayoría de los animales de experimentación, a diferencia del humano en el cual se limitan a las axilas, pubis y área perianal. Sin embargo en los roedores sólo están presentes en la región plantar.

Las **glándulas ecrinas** se localizan distribuidas por toda la piel en el humano mientras que en los carnívoros y roedores se limitan a las almohadillas plantares.

En estudios llevados a cabo en piel de animal de experimentación, la epidermis y los anejos cutáneos interfieren de manera importante en la absorción transdérmica de sustancias. Los animales de experimentación como la cobaya, los monos y los cerdos exhiben una absorción cutánea similar al humano. Entre todos ellos los cerdos son los que presentan una piel con las características más similares al humano. Tienen similar estrato córneo, espesor epidérmico y densidad de folículos pilosos. Los roedores, sin embargo, tienen una piel más fina (especialmente la epidermis) con mayor

permeabilidad que en el humano. En general, la piel es más gruesa en la región dorsal y lateral y más fina en la región ventral y medial. La piel en contacto con el suelo, como las almohadillas plantares y el talón, es la más gruesa. Hay que tener en cuenta también que el espesor cutáneo varía también en función del ciclo del pelo. En roedores y conejos el espesor de la piel durante la fase de anagén es más grueso y durante la fase de catagén es más fino.

La estructura histológica del músculo esquelético en el ratón es similar al humano, presentando también células multinucleadas alargadas con estriaciones cruzadas. Al igual que en el humano, estas fibras se organizan mediante tejido conectivo.

1.2. EL METABOLISMO DEL CALCIO

1.2.1. El calcio en el organismo

El calcio es uno de los elementos más abundantes en nuestro organismo. Un adulto tiene 1,4 kg de calcio y el 99% se encuentra en el hueso. Desempeña un papel fundamental en numerosos procesos vitales como la función neuromuscular, la contractilidad cardíaca, la coagulación de la sangre, la mineralización del hueso y distintas acciones hormonales.

La concentración plasmática normal de calcio oscila entre 8,9 y 10,3 mg/dl. La concentración de Ca^{2+} extracelular es 10^{-3}M , mientras que la concentración de Ca^{2+} intracelular es 10^{-7}M . Este gradiente de 10.000 veces menor la concentración de calcio intracelular respecto al extracelular se mantiene gracias a la impermeabilidad de la membrana celular al calcio iónico y a una bomba de calcio dependiente de energía.⁷ El 40% del calcio plasmático se encuentra unido a proteínas, sobre todo a albúmina. El 10% del calcio aparece unido a bicarbonato, sulfato, citrato, fosfato y lactato.⁸ El resto del calcio libre (50%) se encuentra en el plasma como calcio iónico y se presenta en una concentración sérica entre 4,6-5,1 mg/dl.

Los cambios en el pH plasmático alteran la concentración del calcio ya que al aumentar el pH (alcalosis) el calcio se une a albúmina por lo que desciende el calcio iónico, produciéndose el proceso contrario al descender el pH (acidosis).⁹

El calcio es un regulador de la función celular. Es esencial en el proceso de la excitación y contracción muscular, la neurotransmisión y funciona como estabilizador de la membrana celular. También se relaciona con la secreción de hormonas y la coagulación de la sangre.

La concentración sérica del calcio está influenciada por múltiples mecanismos hormonales, incluyendo la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25-dihidroxitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y su cofactor klotho, así como la calcitonina y los estrógenos; los cuales regulan la absorción intestinal de calcio, la formación y resorción ósea y su excreción urinaria.¹⁰

Por tanto, los niveles de calcio en el organismo dependen de:⁹

- **Absorción gastrointestinal:** a nivel de las membranas apicales del duodeno y el yeyuno proximal, reguladas mayoritariamente por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
- **Resorción ósea:** el hueso funciona como reservorio del calcio manteniendo los niveles plasmáticos de calcio iónico a través de la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, regulados por muchas hormonas y proteínas, incluyendo la PTH y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
- **Metabolismo renal:** sólo el calcio iónico se filtra a nivel de los glomérulos, no obstante el 97-99% del calcio filtrado se reabsorbe nuevamente. De forma pasiva el 60% en el túbulo proximal y el 20% en la porción ascendente del asa de Henle, y de forma activa el 10-15% en la nefrona distal (por activación de la adenilciclase mediada por la PTH). Reabsorbiéndose un 3-10% final a nivel del túbulo colector.

Así mismo, el metabolismo del calcio funciona como un *feedback* de forma que las concentraciones plasmáticas de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ están reguladas al mismo tiempo por la PTH, las concentraciones séricas de calcio y fosfato y el FGF-23. Así, en respuesta a la reducción de las concentraciones de calcio, la PTH incrementa la actividad enzimática de hidroxilación que aumenta a su vez la producción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Por otro lado, el aumento excesivo del calcio plasmático, es prevenido en parte con el aumento de la concentración de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que ejerce un efecto negativo a nivel de la glándula paratiroidea disminuyendo a su vez la producción de PTH.

1.2.2. Fisiopatología del calcio: hipocalcemia e hipercalcemia¹⁰

Los trastornos del calcio en el organismo pueden deberse al aumento del calcio en la sangre (hipercalcemia) o al descenso (hipocalcemia).

La **hipercalcemia** suele estar asociada al exceso en la producción de PTH, proceso que ocurre en casos de neoplasias primarias de las paratiroides, ante estimulación crónica de la secreción de PTH como en la insuficiencia renal y en alteraciones en el receptor del calcio sérico. La hipercalcemia puede producirse también en relación a otros procesos cancerosos como en metástasis esqueléticas y en tumores productores de péptido relacionado con PTH que actúa como PTH en el organismo. También se observa hipercalcemia en trastornos que aumentan la resorción de hueso como el hipertiroidismo y si existe ingesta excesiva de calcio. La hipercalcemia leve (11-11,5 mg/100 ml) no genera síntomas. La hipercalcemia intensa (más de 12 mg/100 ml) genera alteraciones electrocardiográficas como bradicardia, bloqueo auriculoventricular y QT corto. También puede producir disminución del estado de consciencia e incluso coma.

La **hipocalcemia** se puede asociar a concentraciones bajas de PTH (hipoparatiroidismo) o altas (hiperparatiroidismo). Suele estar relacionada con la disminución de la producción de PTH o vitamina D. El hipoparatiroidismo en adultos aparece en ocasiones tras la cirugía de tiroides o paratiroides. También es habitual en patologías autoinmunes o en déficit de magnesio. La hipocalcemia puede ser asintomática si la disminución del calcio es leve y crónica. La hipocalcemia moderada o grave se acompaña de parestesias secundarias a una mayor irritabilidad neuromuscular. Puede provocar también convulsiones, broncoespasmo, laringoespasmo y prolongación del intervalo QT.

1.2.3. El calcio en la práctica clínica

Existen varias formas farmacológicas de calcio, tanto para el tratamiento enteral como parenteral.

La forma de tratamiento con calcio oral más empleada es el **carbonato cálcico**. Es común presentarlo en combinación con colecalciferol (vitamina D3). Cada comprimido contiene 1500 mg de carbonato cálcico (que equivalen a 600 mg de calcio) y 400 UI de colecalciferol.¹¹ Otras formas de calcio oral son el fosfato cálcico y la oseína-hidroxiapatita.⁹

Otra fórmula de calcio empleada en la práctica clínica es el **hidróxido de calcio**. El hidróxido de calcio se emplea en odontología como material de sellado en endodoncias. Si la infiltración no es adecuada puede producir calcificación periapical.^{12,13}

El calcio parenteral puede presentarse de varias formas, sobre todo como gluconato cálcico y cloruro cálcico.

El **gluconato cálcico** se presenta como gluconato cálcico monohidrato (Suplecal Mini-Plasco®, B. Braun Medical, S.A.) en ampollas de 10 cc. Cada ampolla contiene 940 mg de gluconato cálcico monohidrato (el equivalente a 891 mg de gluconato cálcico), así como 50 mg de sacarato de calcio tetrahidrato, en una disolución de agua para diluciones. El contenido total de calcio de cada ampolla es de 2,3 mmol de calcio (4,6 mEq).¹⁴

El **cloruro de calcio** se presenta como cloruro de calcio hexahidrato (Cloruro de calcio Braun®, B. Braun Medical, S.A.) en ampollas de 10 cc. Cada ampolla contiene 9,13 mEq de Ca^{2+} y 9,13 mEq de Cl^- , en una disolución de agua para diluciones, sin más excipientes.¹⁵

Comparando ambas formas de calcio parenteral, el cloruro cálcico se disocia más extensamente que el gluconato cálcico, dotándolo de mayor riesgo de precipitación¹⁶ y mayor toxicidad por ser más hiperosmolar.

La terapia con calcio se emplea para corregir la hipocalcemia pero también en los pacientes con hiperpotasemia.

La hipocalcemia aguda sintomática se trata con 10 ml de solución de gluconato cálcico al 10% por vía intravenosa, diluido en suero glucosado al 5% o en suero fisiológico al 0,9% durante 5 minutos. En hipocalcemia persistente se puede mantener una perfusión de 10 ampollas de gluconato cálcico al 10% en un litro de solución durante 24 horas. En caso de asociarse a hipomagnesemia se deberá acompañar de suplementos de magnesio.

En el caso de la hipocalcemia crónica por hipoparatiroidismo se trata con suplementos de calcio vía oral (1000-1500 mg al día) más vitaminas D2 y D3 (25000-100000 U/día) o 1,25[OH]₂D.

En la hiperpotasemia el calcio antagoniza el exceso de potasio a nivel celular a través de su efectos en el potencial de acción y en la velocidad de propagación del impulso.¹⁷ El calcio aumenta el umbral de potencial de acción y aminora la excitabilidad, sin cambiar el potencial de la membrana en reposo. El calcio revierte el bloqueo por despolarización causado por la hiperpotasemia. La dosis recomendada es 10 ml de gluconato de calcio al 10% (3 a 4 ml de cloruro de calcio) en goteo intravenoso en un lapso de 2 a 3 minutos. La hipercalcemia potencia la toxicidad de la digoxina en el corazón, por lo que habrá que utilizar con extraordinario cuidado el calcio intravenoso en pacientes que reciben tal fármaco.^{17,18}

1.2.4. El calcio en la UCI pediátrica

El tratamiento con calcio intravenoso en pacientes críticos puede ser necesario en dos casos fundamentalmente: en casos de hipocalcemia y en casos de hiperpotasemia.

La **hipocalcemia** es uno de los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de pediatría, apareciendo entre el 18-74% de los pacientes. Suele aparecer en los primeros 10 días de vida.⁸ Se asocia a complicaciones neuromusculares como calambres, fasciculaciones y espasmos carpopedales, así como parestesias y convulsiones. Cuando la hipocalcemia es severa puede producir tetania con compromiso respiratorio, laringoespasma, estridor y apnea. La hipocalcemia también se asocia a coagulopatía así como a trastornos cardiovasculares como la hipotensión, la aparición de arritmias cardíacas y la disminución del gasto cardíaco.¹⁹

A pesar de la disminución del calcio plasmático se objetiva un aumento del calcio intracelular en modelos experimentales de sepsis y en pacientes con sepsis, en modelos de isquemia y reperfusión así como en pacientes que sufren traumatismos graves. La elevación del calcio intracelular se correlaciona con disfunción del miocardio.¹⁹ No está claro cuál es la causa de que se produzca hipocalcemia en enfermedades críticas. Entre las causas posibles se encuentran la reducción de la respuesta a la PTH en pacientes sépticos provocada por el aumento de las citoquinas proinflamatorias y las catecolaminas, la inhibición de la secreción de PTH, así como la redistribución intra y extracelular del calcio iónico. Otros factores asociados son la disminución de la vitamina D por la falta de exposición solar durante el ingreso, la baja absorción por la dieta, el hipo y pseudohipoparatiroidismo, la hipomagnesemia, la lisis tumoral, la rabdomiolisis y la disfunción renal.⁸

En el caso de los niños existen varias escalas para medir la severidad de la enfermedad y el ajuste del riesgo de mortalidad. Entre estas escalas se encuentra el Índice Pediátrico de Disfunción Orgánica (*Paediatric Logistic Organ Dysfunction*, PELOD). El índice PELOD incluye la valoración del grado de disfunción en seis órganos vitales con 12 variables.²⁰

Se ha comprobado que los neonatos con un índice PELOD mayor de 11 presentan dos veces más riesgo de hipocalcemia que otros pacientes. Sin embargo, no está claro que exista relación entre la hipocalcemia y el aumento de la mortalidad en pacientes ingresados en la UCI pediátrica. También se ha asociado la hipocalcemia en pacientes críticos con la administración de furosemida y de metilprednisolona.⁸

En el caso de la **hiperpotasemia** la infusión intravenosa de calcio se utiliza para estabilizar los efectos del aumento del potasio en la membrana del miocardio, ya que suele ir acompañada de hipocalcemia.²¹ La hipercalemia o hiperpotasemia es una complicación común de los primeros días de vida del 24-60% de los recién nacidos de extremado bajo peso (menor a 1000 g).²² Un estudio del año 1988 demuestra que la hipercalemia aparece en todos los recién nacidos de menos de 25 semanas de gestación.²³ Los objetivos principales del tratamiento de la hiperpotasemia grave son impedir o disminuir sus efectos electrofisiológicos en el miocardio, redistribuir el potasio del compartimento extracelular al compartimento intracelular y aumentar la eliminación de potasio del cuerpo. Los niveles máximos de potasio se producen entre las 24 y 48 horas post-nacimiento (raramente aparecen pasadas las 72 horas). Este aumento del potasio se produce por un aumento de la salida del mismo del espacio intracelular al espacio extracelular asociado a una disminución de la actividad de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa de los eritrocitos. Este incremento del potasio plasmático puede producir arritmias cardíacas, leucomalacia periventricular y la muerte en los recién nacidos.²²

En recién nacidos de alto riesgo (prematuros, aquellos con asfixia durante el parto o de madres diabéticas) se ha planteado la administración profiláctica de calcio intravenoso para prevenir la hipocalcemia neonatal de instauración precoz.²⁴ Sin embargo es una medida controvertida por el riesgo de presentar necrosis asociada a la extravasación del calcio.²⁵

Las extravasaciones son una de las causas más frecuentes de lesiones cutáneas en recién nacidos.²⁶ La incidencia de presentar necrosis cutánea es de 38 casos por cada 1000 recién nacidos que sufren una extravasación. La mayoría ocurren en recién nacidos pretérmino (más frecuente en aquellos que tuvieron 26 semanas de gestación o menos).²⁷ En una revisión bibliográfica publicada en 2017 sobre las extravasaciones en neonatos observaron que el 61% de los casos eran pretérmino.²⁸

1.3. LA CALCINOSIS CUTIS

1.3.1. Definición de la calcinosis cutis

La **calcificación** es el depósito de sales de calcio insolubles. Cuando este proceso se produce en la piel se conoce como **calcinosis cutis**. (Figura 2).

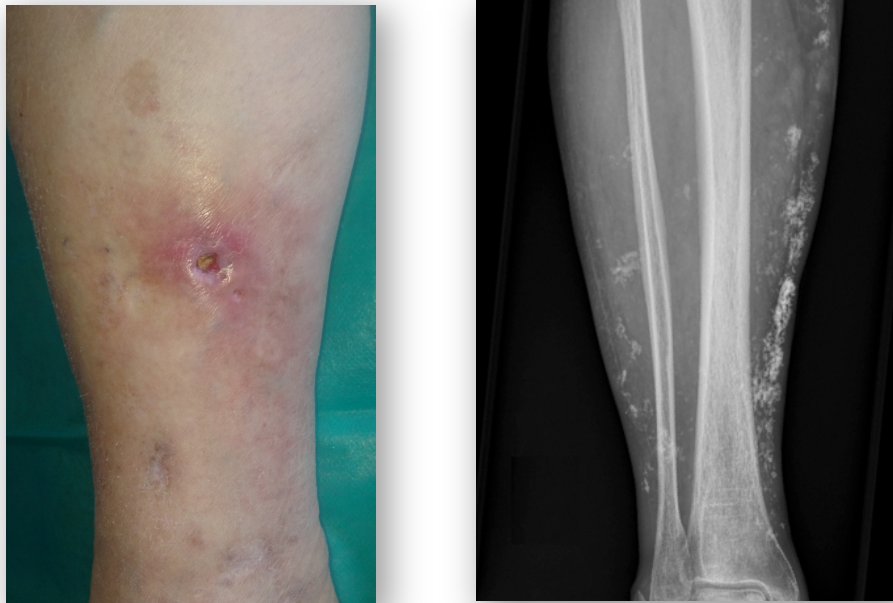


Figura 2: Paciente de 72 años con calcinosis cutis secundaria a esclerodermia.

Imagen izquierda: Úlcera secundaria a calcinosis cutis en la pierna. *Imagen derecha:* Radiografía donde se aprecian los depósitos de calcio.

El calcio se deposita en forma de cristales de fosfato de calcio, también llamado hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), en las mitocondrias provocando la muerte celular. Desde el punto de vista histológico los depósitos de calcio se tiñen de color azul oscuro con hematoxilina-eosina (H&E), negro con la tinción de Von Kossa y rojo intenso con la tinción rojo de alizarina. El calcio aparece como gránulos finos en la dermis y como masas irregulares en la subcutáneo.²⁹ A menudo se observa una reacción de cuerpo extraño alrededor de las masas de calcio más grandes, junto con inflamación y fibrosis. Puede aparecer fibrosis intravascular con depósitos de calcio

en las paredes de pequeños vasos. En algunos casos se ha observado mineralización de las fibras de elastina y/o colágeno.²⁹

Por otro lado la **osificación** es la formación de auténtico tejido óseo por el depósito de calcio y fósforo en una matriz proteinácea formando cristales de hidroxipatita.³⁰ La formación de hueso está organizada por osteoblastos. (Figura 3).

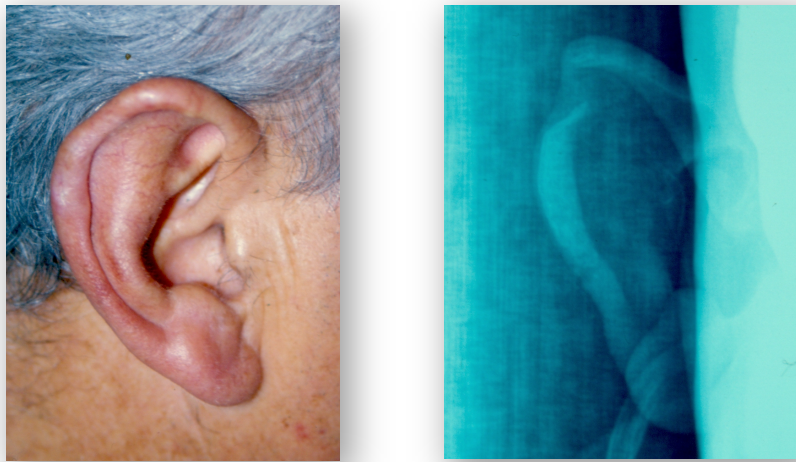


Figura 3: Osificación del cartílago del pabellón auricular. *Imagen izquierda:* Deformidad en hélix secundaria a la osificación. *Imagen derecha:* Radiografía en la que se objetiva la calcificación del hélix. (Imágenes cedidas por el Dr. José Midón Míguez).

En 1964 Moss MJ et al.³¹ publican un estudio experimental en el que inducían la calcificación de partes blandas en ratas. Para ello provocaban el aumento del calcio en la sangre mediante la administración oral de dihidrotachisterol, un análogo sintético de la vitamina D, y realizaban posterior agresión de los tejidos blandos con una pinza hemostática para provocar el depósito del calcio.

La calcinosis cutis se puede clasificar en cuatro grupos: distrófica, metastásica, iatrogénica e idiopática.^{32,33}

El **tipo distrófico** es el más frecuente, en el cual aparecen depósitos de calcio cuando se produce una lesión, pudiendo observarse en múltiples trastornos degenerativos, vasculares, del tejido conectivo (Síndrome CREST, dermatomiositis juvenil y lupus eritematoso sistémico)^{34,35} y congénitos. En el neonato puede aparecer secundario a infección intrauterina de herpes simple o ante necrosis grasa del tejido subcutáneo. Los niveles séricos de calcio y fósforo son normales. No está clara la causa pero hay varias teorías de por qué se produce la calcificación. Las anomalías de un tejido dañado, como las alteraciones del colágeno, la elastina o el tejido subcutáneo puede provocar la calcificación. En 2011 Pugashetti R³⁶ publica un artículo en el que plantea que la piel que sufre lesiones previas es más susceptible de presentar depósitos de calcio en presencia de altas dosis de calcio. Existen varias teorías que pueden explicar este proceso. En el lugar de la lesión tisular o inflamación, los neutrófilos pueden secretar enzimas proteolíticas que metabolizan la elastina. Es posible que los residuos cargados negativamente queden expuestos sobre tales fibras dañadas y atraigan iones de calcio cargados positivamente. Además, el daño de la membrana celular en los sitios de traumatismo puede permitir que el calcio se infiltre en las células hasta que la concentración de calcio intracelular se eleve y se produzca la cristalización. La necrosis celular también da como resultado un ambiente más ácido que potencialmente reduce la actividad de los inhibidores de la calcificación. Otros procesos como la hipovolemia, la lesión vascular y la hipoxia, así como los mecanismos inflamatorios crónicos, se ha propuesto que desempeñan un papel en la calcificación. También influye la liberación de ácidos grasos cuando se produce necrosis de células de grasa tras un traumatismo, lo que ayuda a la formación de jabones de calcio.³⁷ Igualmente la infusión de bicarbonato sódico en estos pacientes predispone a la precipitación del calcio.³⁸ Estos depósitos de calcio se localizan en las

regiones periarticulares de los codos y las rodillas, y también en el dorso de las manos, cuero cabelludo, zona preauricular y cuello. Entre las neoplasias que producen calcinosis distrófica cabe mencionar el pilomatricoma o epiteloma calcificante de Malherbe (Figura 4) y el quiste triquilemal. También se han descrito calcinosis cutis en casos de carcinoma basocelular, tricoepiteliomas desmoplásicos y otros tumores mesenquimales. Algunas enfermedades exóticas también se asocian a calcinosis distrófica como la oncocercosis o “ceguera de los ríos”, la cisticercosis, la histoplasmosis y la criptococosis. Finalmente se han descrito casos asociados a cicatrices y quemaduras.³⁹

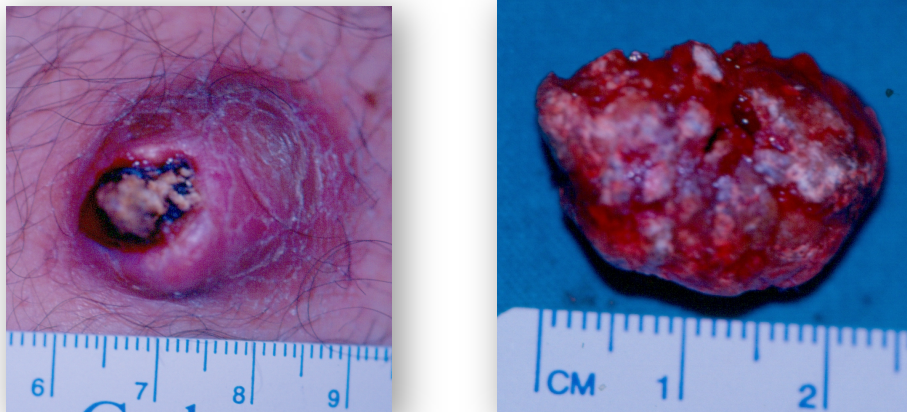


Figura 4. A la izquierda: Epitelioma calcificante de Malherbe. A la derecha: Tumor tras su extirpación en el que se visualizan los gránulos de calcio. (Imágenes cedidas por el Dr. José Midón Míguez).

El **tipo metastásico** se produce por alteraciones en el metabolismo del calcio y/o fósforo. En este tipo de calcinosis los niveles séricos de calcio y fósforo están elevados (el producto calcio-fósforo está por encima de $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$).³³ Por lo general la calcificación afecta a los vasos, riñones, pulmones y mucosa gástrica (menos frecuente es la afectación cutánea). La causa más frecuente es la insuficiencia renal crónica. En pacientes con alteración de la función renal el aclaramiento del fósforo está disminuido, lo que provoca hiperfosfatemia. Además se produce una disminución

en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, lo que reduce la absorción del calcio de la ingesta generando un estado de hipocalcemia. La hipocalcemia promueve la producción de PTH (hiperparatiroidismo) la cual aumenta la resorción ósea restaurando los niveles de calcio sérico en un ambiente de hiperfosfatemia. Si se supera la solubilidad del calcio y el fósforo se produce calcificación metastásica. Las calcificaciones se forman habitualmente en región periarticular. Otros procesos que se correlacionan también con la calcificación metastásica son la hipervitaminosis D, el hiperparatiroidismo, el síndrome calcio-alcalinos, la hipercalcemia paraneoplásica, la sarcoidosis y las enfermedades destructivas de hueso.³⁰

El **tipo iatrogénico** se suele asociar a la extravasación de calcio o al depósito cutáneo del mismo tras la infiltración endovenosa prolongada. También puede producirse por contacto prolongado con electrodos impregnados en cloruro cálcico, como en la electroencefalografía o en la electromiografía⁴⁰ y en el estudio de potenciales evocados auditivos del tronco encefálico.⁴¹ También se ve favorecido cuando el calcio se administra por vía parenteral conjuntamente con fosfato sódico de prednisolona, maleato de proclorperazina, sulfato de estreptomicina o anfotericina.⁴² El tipo iatrogénico puede presentarse con o sin alteraciones del calcio y fósforo.

El **tipo idiopático** ocurre sin presencia de lesiones previas del tejido y sin alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo (aparece en tejido aparentemente normal y en presencia de niveles de calcio y fósforo normales). Se produce en tres patologías: la calcinosis cutis idiopática miliar asociada al síndrome de Down, la calcinosis idiopática del escroto y el nódulo calcificado subepidérmico o nódulo de Winer.⁴³ Se han descrito casos de calcinosis cutis idiopática en otras áreas no asociadas a las patologías anteriores como en la vulva, el cuello y las mamas.^{44,45}

El tratamiento de la calcinosis cutis es controvertido ya que no hay ninguna terapia estándar generalizada. Se ha postulado que algunos fármacos pueden ser útiles a la hora de reducir los depósitos de calcio en la piel como la warfarina a baja dosis⁴⁶, los bifosfonatos, la minociclina, la ceftriaxona, el diltiazem⁷, el hidróxido de aluminio, el probenecid, los corticoides intralesionales, el etidronato sódico, la colchicina y las inmunoglobulinas intravenosas.

La warfarina inhibe el ácido γ -carboxiglutámico (Gla), un aminoácido que se encuentra normalmente en los huesos y tiene la propiedad de fijar el calcio y los fosfolípidos provocando la calcificación ectópica de tejidos blandos, contribuyendo así a la disminución de los depósitos de calcio. La terapia con warfarina a baja dosis (1 mg/día) se ha empleado con éxito en pacientes con calcinosis cutis asociada a dermatomiositis.⁴⁶ Sin embargo el efecto de la warfarina sobre la calcinosis cutis es controvertido ya que se ha descrito su implicación como factor de riesgo de producir calcifilaxia en pacientes con enfermedad renal avanzada.⁴⁷ El diltiazem puede detener la progresión de la formación de depósitos de calcio, efecto que no se ha visto que produzca el verapamilo.²⁹ El probenecid y la colchicina probablemente actúan disminuyendo la inflamación en los tejidos blandos. El hidróxido de aluminio se ha utilizado con éxito en varios casos de calcinosis cutis distrófica. El etidronato sódico y los bisfosfonatos pueden ser útiles en algunas personas al reducir la resorción ósea y al inhibir el crecimiento de cristales de hidroxapatita ectópicos.⁷

En ocasiones es preciso llevar a cabo técnicas más invasivas como la resección quirúrgica, el láser de dióxido de carbono y la litotricia extracorpórea.^{48,30}

1.3.2. Síndromes asociados a la calcinosis cutis³⁰

La **esclerodermia** y el **síndrome CREST** (calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) son ejemplos notables de procesos relacionados con la calcinosis cutis de tipo distrófica. En estos síndromes se producen nódulos y placas de depósitos de calcio en la piel, tejido subcutáneo, músculos o tendones. Los depósitos de calcio son más frecuentes en el miembro superior, especialmente en los dedos y muñeca, pero pueden producirse en cualquier área susceptible de traumatismos o movimiento.

La **dermatomiositis** también se asocia a calcificación distrófica. Es más común con el tipo juvenil que con el tipo adulto. Frecuentemente se produce en codos, rodillas, hombros y glúteos. Puede causar dolor y úlceras y producir un exudado calcáreo que en ocasiones progresa a infección crónica. Si la calcificación progresa puede afectar a la fascia y al músculo aumentando la morbilidad y la mortalidad. En estos pacientes la calcinosis cutis es difícil de tratar si bien hay casos en los que los nódulos desaparecen con el tiempo de manera espontánea.

La **paniculitis pancreática** es una paniculitis lobular que comúnmente se asocia a calcificación distrófica. Aparece en pacientes con pancreatitis o adenocarcinoma de páncreas y se asocia a la liberación de enzimas pancreáticas en la grasa subcutánea, lo cual provoca la liberación de ácidos grasos que se combinan con calcio y fósforo formando jabones.

En la **necrosis grasa** del tejido subcutáneo del recién nacido aparecen nódulos y placas durante las primeras semanas de vida que pueden calcificarse.

El **pseudoxantoma elástico** es una alteración hereditaria caracterizada por la progresiva calcificación de las fibras elásticas, afectando a la piel, la retina y el sistema cardiovascular.

En el **síndrome de Ehlers-Danlos** la piel presenta hiperelasticidad y fragilidad. Pueden aparecer nódulos subcutáneos calcificados denominados esferoides, formados por lóbulos de grasa calcificados. También puede producirse calcificación de las heridas quirúrgicas durante la cicatrización

En la **porfiria cutánea tarda** aparecen placas calcificadas en región preauricular, en cuero cabelludo, en el cuello y en el dorso de las manos.

Otros síndromes asociados a calcinosis cutis son el **síndrome de Werner** (en el que se produce un envejecimiento prematuro) y el **síndrome de Rothmund-Thomson** (en el que aparece poiquilodermia con pigmentación cutánea alterada, atrofia cutánea y telangiectasias desde la infancia).⁴⁹

Junto a estos síndromes la calcinosis cutis también se relaciona con algunos procesos tumorales. Entre éstos el más frecuente es el **pilomatricoma** o epiteloma calcificante de Malherbe. Aproximadamente el 75% presentan calcificación y entre el 15 y el 20% presentan osificación (probablemente se deba a la metaplasia de los fibroblastos en osteoblastos). Otras neoplasias que producen calcificación son el quiste pilar, el carcinoma basocelular, el nevus intradérmico, el melanoma maligno desmoplásico, el fibroxantoma atípico, el granuloma piogénico, el hemangioma, el neurilemoma, el tricoepitelioma y la queratosis seborreica.

Otro proceso distinto es la **calcinosis tumoral**, que es un desorden en el que se produce el depósito de masas de calcio alrededor de articulaciones como caderas, hombros, codos y rodillas. En ocasiones se asocia a ulceración de la piel, provocando calcinosis cutis. El tipo familiar se produce por alteraciones genéticas en el metabolismo del fósforo.

Se han publicado casos de calcinosis cutis asociada a trasplante hepático. En estos casos la reducción en el metabolismo hepático del citrato y su alta concentración en el plasma fresco empleado en estos pacientes provocan un ambiente alcalino que favorece la precipitación del calcio. Además, si tenemos en cuenta que estos pacientes suelen requerir de tratamiento intravenoso con calcio aumentan las probabilidades de presentar calcinosis cutis.⁵⁰

El **síndrome de leche y alcalinos** (*milk-alkali*) se caracteriza por una ingesta excesiva de alimentos ricos en calcio y/o antiácidos. Además de otros trastornos produce calcificación de partes blandas sobre todo a nivel periarticular.

La **fibrodisplasia osificante** es un síndrome autosómico dominante caracterizado por la progresiva osificación del tejido conectivo. La osificación es de tipo endocranal y afecta a la piel como extensión directa desde los tejidos subyacentes. Se asocia también con deformidad en los dedos de las manos y los pies, sordera, alopecia y retraso mental.

Otros síndromes que se asocian con osificación cutánea de origen genético son la **osteodistrofia hereditaria de Albright** (AHO) y la **heteroplastia ósea progresiva** (POH). La AHO y la POH son síndromes caracterizados por la osificación de la piel y el tejido subcutáneo en la infancia.

El **osteoma cutis plate-like** es otro síndrome que se presenta como nódulos cutáneos faciales en pacientes con antecedentes de acné.

1.3.3. Calcinosis cutis vs. Calcifilaxia

La **calcifilaxia** (también llamada arteriopatía urémica calcificante) es una vasculopatía que se produce por la calcificación de la capa media de los vasos pequeños, lo que lleva a trombosis y fibrosis del mismo, desencadenando la isquemia y necrosis del tejido circundante.⁵¹ El término fue acuñado por primera vez en 1962 por Hans Selye tras realizar un trabajo experimental en ratas a las cuales les generaba un estado de hipercalcemia y les provocaba lesiones cutáneas para favorecer el proceso de necrosis y calcificación cutánea.⁵² Sin embargo con el tiempo el término dejó de emplearse para referirse a cualquier tipo de calcificación de partes blandas para específicamente relacionarse con la arteriopatía urémica calcificante.

En el caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis la prevalencia estimada de aparición de calcifilaxia oscila entre el 1% y el 4%. Estos pacientes presentan una tasa de mortalidad alta, siendo la sepsis la principal causa de muerte. Se han descrito casos de isquemia de órganos internos.⁴⁷ La mortalidad oscila entre el 30% en pacientes con lesiones en forma de placa no ulceradas y el 80% en pacientes con úlceras establecidas. En pacientes con larga evolución de tratamiento de hemodiálisis la mortalidad es tres veces mayor cuando existe calcifilaxia.⁵³ La mayoría de las muertes se producen a los 6 meses de la aparición de las lesiones.⁵⁴

Los factores de riesgo de presentar calcifilaxia son la enfermedad renal avanzada (sobre todo pacientes en hemodiálisis y trasplantados de riñón), la elevación plasmática del fosfato cálcico, la diabetes mellitus, el tratamiento con warfarina o acenocumarol⁵⁵, la deficiencia de proteína C o S, los suplementos de colecalciferol, las enfermedades autoinmunes (como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus eritematoso sistémico)⁵⁶ y la obesidad.⁵⁷

Entre los pacientes con enfermedad renal terminal son factores de riesgo de desarrollar calcifilaxia el hiperparatiroidismo, el producto calcio-fósforo mayor de 70, el tratamiento con vitamina D, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el sexo femenino, la obesidad, el tratamiento con warfarina, el déficit de las proteínas S o C, la inmunosupresión, la enfermedad hepática, la hipoalbuminemia, la pérdida de peso, la malnutrición, el uso de corticosteroides, la insuficiencia cardíaca, la presencia de una fístula arteriovenosa y la enfermedad de Crohn.^{47,54} También se ha asociado al síndrome POEMS que cursa con los siguientes síntomas: polineuropatía crónica desmielinizante, organomegalia (hepatomegalia, adenomegalia), endocrinopatía (diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia), proteína M y afección de la piel (*skin* en inglés).⁵⁸

La presencia de unos niveles elevados de PTH en estadios avanzados de insuficiencia renal puede asociarse a hipercalcemia. Si esta hipercalcemia se asocia a unos niveles elevados de fósforo conduce a un producto calcio-fósforo elevado, que puede dar lugar a la presencia de depósitos extraóseos de cristales de hidroxipatita. Cuando estos fenómenos tienen lugar en pequeños vasos de las extremidades pueden desencadenar la aparición de calcifilaxia. Si se depositan en las arterias coronarias pueden dar lugar a fenómenos isquémicos cardíacos. Junto con la elevación del calcio y el fósforo, los mediadores inflamatorios y la uremia *per se* favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza. En cualquiera de los casos debe controlarse el producto calcio-fósforo para que no supere la cifra de $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$.^{59,60}

Las lesiones comienzan como áreas de moteado superficial y violáceo que se asemejan a livedo reticularis o púrpura y progresan a la formación de escaras de espesor total. Eventualmente, las lesiones se vuelven hemorrágicas, con necrosis

seca isquémica vista primero debajo de la piel, que luego progresa a necrosis cutánea y gangrena seca. Los depósitos de calcio son palpables dentro del tejido subcutáneo. Los pacientes suelen experimentar un dolor insoportable, ardor y, a veces, prurito en los sitios de la lesión.⁶¹ La localización más frecuente es en miembro inferior y es más habitual que aparezcan en áreas proximales⁶², siendo éstas de peor pronóstico.⁶¹ Se ha documentado la isquemia intestinal como una complicación asociada a la calcifilaxia, debido a la calcificación de las arteriolas que vascularizan las asas intestinales, pudiendo desencadenar la perforación intestinal y la muerte.⁵¹

Dentro del diagnóstico diferencial en pacientes no dializados se encuentran la vasculopatía periférica, las vasculitis, el síndrome antifosfolípido, la necrosis cutánea inducida por heparina o por warfarina y la púrpura fulminante.⁶³

La ecografía puede mostrar focos ecogénicos con sombra acústica posterior que sugieran calcificaciones. La mamografía modificada puede ayudar al diagnóstico precoz de calcifilaxia. La gammagrafía ósea con Tc-99 puede detectar depósitos de calcio en el tejido subcutáneo, lo cual facilita la delimitación de la extensión de la enfermedad y permite valorar la respuesta al tratamiento.⁴⁷

El diagnóstico histológico muestra calcificación de la media de las pequeñas arterias y arteriolas, proliferación de la íntima, trombosis de los pequeños vasos y fibrosis endovascular, necrosis del tejido celular subcutáneo y paniculitis.^{47,64} También se ha descrito la posible calcificación de la capa íntima de los vasos y del intersticio del tejido subcutáneo.⁶³

En cualquier caso el diagnóstico es clínico y la biopsia de las lesiones se debe de evitar debido a la alta tasa de falsos negativos que pueden orientar el diagnóstico de manera errónea.⁶⁴

No existe un tratamiento estandarizado para la calcifilaxia. Inicialmente se debe buscar controlar el equilibrio calcio-fósforo en el organismo para evitar la aparición de las lesiones. Si no es posible conseguir dicho equilibrio el tratamiento debe realizarse desde el punto de vista farmacológico y de curas locales.

Uno de los tratamientos médicos se basa en la administración de tiosulfato sódico intravenoso. Se emplea una dosis de 12-25 mg de tiosulfato sódico justo después de cada sesión de hemodiálisis hasta la resolución del cuadro. Los efectos adversos más frecuentes del tiosulfato sódico son la aparición de náuseas y vómitos, rinorrea o cefalea.^{47,65} El más grave es la acidosis metabólica.

Otros fármacos que ayudan a controlar la calcifilaxia son aquellos que permiten normalizar los niveles de calcio, como los calcimiméticos y los bisfosfonatos (alendronato: 70 mg/oral/semana; risendronato: 35 mg oral/semana; pamidronato 60 mg, dosis única al final de la sesión de hemodiálisis; ibandronato 150 mg oral mensual o 2 mg intravenoso al final de la sesión de hemodiálisis).⁵⁹

La combinación de tiosulfato sódico intravenoso y alprostadil intravenoso parecen reducir aún más la extensión de las lesiones al mejorar la vascularización local por vasodilatación.⁶⁶

En el caso del tratamiento de la calcifilaxia mediante infiltración de tiosulfato sódico intralesional existen varias publicaciones en las que se consiguió reducir el tamaño de las úlceras de manera significativa e incluso lograr la curación completa.^{47,57,63}

Se ha documentado en la literatura también el efecto beneficioso de la oxigenoterapia hiperbárica y de la terapia de presión negativa en el tratamiento de las úlceras por calcifilaxia.^{59,61,63}

En casos avanzados, con lesiones dolorosas que no responden a ningún tratamiento farmacológico y que se asocian con hiperparatiroidismo se ha descrito la realización de una paratiroidectomía total o parcial. Aunque la paratiroidectomía es el tratamiento quirúrgico definitivo para la calcifilaxia, la cirugía no debe realizarse en ausencia de hiperparatiroidismo, ya que puede dar lugar a hipocalcemia y enfermedad ósea adinámica.⁶¹

1.4. LAS EXTRAVASACIONES

1.4.1. Definición de extravasación

La administración de fármacos por vía intravenosa está asociada a una serie de complicaciones inherentes al proceso de infiltrar una sustancia extraña en el interior del organismo. Entre dichas complicaciones se encuentra la extravasación. La extravasación se produce cuando la sustancia infiltrada sale fuera de la vena que se había empleado para su inoculación provocando la diseminación de dicha sustancia a través de los tejidos blandos.

Algunas series presentan a la extravasación de sustancias como la causa iatrogénica más frecuente a la hora de provocar lesiones cutáneas y de tejidos blandos.⁶⁷

En el año 2009 el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos publicó los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (en inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events* o CTCAE) donde se presentó la definición de extravasación según la cual se trata de “un trastorno caracterizado por la fuga de una sustancia farmacológica o biológica desde el sitio de infusión hacia el tejido circundante”.⁶⁸

Por lo tanto cualquier sustancia que se utilice para infusión intravenosa es susceptible de sufrir una extravasación, si bien las sustancias que con mayor frecuencia se asocian a extravasación son los citostáticos y los contrastes radiográficos.

La extravasación de citostáticos se produce con una incidencia entre el 0,01% y el 6% cuando se administran por vía periférica^{69,70} y entre el 0,26% y el 4,7% cuando se administran por vía central.⁷¹ En edad pediátrica la extravasación de agentes no vesicantes asciende al 11%.¹⁶

En el caso de los contrastes radiográficos la incidencia de las extravasaciones oscila entre el 0,1% y el 1,2% en el caso de la Tomografía Computerizada (TC) y es del 0,05% en el caso de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).⁷²

Más allá de que la sustancia una vez extravasada no producirá el efecto terapéutico buscado, la infiltración de los tejidos blandos por dicha sustancia lleva asociada un conjunto de procesos locales que pueden derivar en lesiones tisulares. Los procesos por los que se produce la lesión de los tejidos blandos dependerán de una serie de factores: la osmolaridad de la sustancia extravasada, la citotoxicidad inherente del compuesto extravasado, la presión de infusión y los posibles efectos vasoconstrictores del fármaco en cuestión.⁷³

En general las sustancias extravasadas se dividen en irritantes y vesicantes. Las sustancias irritantes pueden causar una reacción inflamatoria, con calor, eritema y molestias locales. Sin embargo estas sustancias no producen toxicidad directa en el tejido. Las sustancias vesicantes por otro lado tienen el potencial de producir ampollas, epidermólisis y diferentes grados de lesión de los tejidos profundos.⁷⁴

1.4.2. Etiología y fisiopatología de la extravasación

Aunque la causa más obvia de extravasación es la malposición del catéter (por ejemplo, que la punta perfore la vena) no existe una causa directa que justifique la salida de una sustancia una vez ha sido infiltrada en una vena. Múltiples teorías se han formulado, siendo una de las más aceptadas la aparición de flebitis que deriva de la naturaleza acidótica de la mayoría de las sustancias que se extravasan. Se produce un espasmo del vaso lo cual aumenta la resistencia al flujo y puede provocar la salida de la sustancia al medio perivascular.

Una vez extravasado, la afectación local dependerá de las características propias del agente. En general, en el momento inicial se produce una respuesta inflamatoria aguda que se continúa con una inflamación crónica de instauración lenta, como la aparición de células inflamatorias crónicas y fibrosis. El edema que deriva de la inflamación y la acumulación de líquido en el espacio intradérmico puede causar daño isquémico al comprimir las arteriolas.¹⁶ Si el proceso progresa puede continuar aumentando el edema en los tejidos lo que podría ocasionar un síndrome compartimental.

En la extravasación de quimioterápicos se han documentado los hallazgos encontrados en biopsias realizadas en la zona de la extravasación. En fases precoces (primera semana tras la extravasación), se aprecia trombosis en los vasos de mediano calibre de la dermis y del tejido celular subcutáneo, junto a edema dérmico y necrosis epidérmica en grado variable. En el tejido celular subcutáneo se encuentra una paniculitis septal acompañada de un infiltrado inflamatorio escasamente celular de predominio linfocitario y abundante necrosis de adipocitos. En las fases avanzadas (primer mes tras la extravasación) se observa fibrosis septal, ulceración epidérmica y necrosis de adipocitos con degeneración de la grasa. En las fases tardías (varios meses después de la extravasación) pueden llegar a formarse pseudoquistes de necrosis grasa con fibrosis perilesional.⁷⁵

1.4.3. Signos y síntomas asociados a la extravasación

El 4,6% de las extravasaciones en general llevan asociada la aparición de lesión tisular, produciéndose necrosis en el 0,24% de los casos.⁷⁶

Reconocer de manera precoz los signos y síntomas de la extravasación nos permitirá llevar a cabo las acciones terapéuticas en un menor periodo de tiempo, reduciendo las posibles secuelas asociadas. Múltiples clasificaciones han sido publicadas al respecto en la literatura científica.

Loth y Eversmann⁷⁴ proponen una clasificación para las lesiones asociadas a la extravasación dividiéndolas en tres grados: leve, moderado y grave.

Las lesiones de grado leve se asocian a mínimos volúmenes de sustancias irritantes o vesicantes, con mínimo dolor e hinchazón asociados, sin eritema ni aparición de ampollas.

Las lesiones de grado moderado se asocian a pequeños volúmenes de aproximadamente 5 cc, con reacción inflamatoria local menor de 10 cm de diámetro, dolor moderado con o sin eritema y sin ampollas. No se objetiva necrosis tisular y el dolor se controla con analgésicos no opioides.

Las lesiones graves inicialmente presentan dolor extremo localizado, que se extiende proximalmente y distalmente al punto de la extravasación. Se produce edema marcado, usualmente de todo el miembro. Puede aparecer eritema y ampollas en la zona afectada. En casos extremos el aumento del volumen en el miembro puede derivar en la aparición de un síndrome compartimental. Sospecharemos un síndrome compartimental si se producen signos de alarma (las “seis Ps”): dolor (en inglés *pain*), palidez, parestesias, pérdida de pulso, presión y parálisis.¹⁶

En relación a los signos y síntomas asociados a la extravasación Millam⁷⁷ publicó en 1988 una clasificación para la detección precoz de la extravasación de una sustancia. En ella distingue 6 grados de severidad (de 0 a 5) en relación a la flebitis producida tras la infiltración:

- Grado 0: No dolor, no eritema, no edema, no induración, no cordón venoso.
- Grado 1: Dolor local, no eritema, no edema, no induración, no cordón venoso.
- Grado 2: Dolor local, probable eritema, posible edema, no induración, no cordón venoso.
- Grado 3: Dolor local, eritema, edema, posible induración, cordón venoso palpable a menos de 3 pulgadas de la zona de infiltración.
- Grado 4: Dolor local, eritema, edema, induración, cordón venoso palpable a más de 3 pulgadas de la zona de infiltración.
- Grado 5: Dolor local, eritema, edema, induración, cordón venoso palpable a más de 3 pulgadas de la zona de infiltración, franca trombosis venosa que puede provocar que se detenga la infusión.

Sin embargo, la clasificación más empleada en la actualidad es una variante de la clasificación de Millam que clasifica los síntomas asociados a la extravasación en cuatro estadios (Tabla 1).^{78,79}

Tabla 1: Estadios según los signos y síntomas asociados a la extravasación de sustancias.

ESTADIO	SIGNOS/SÍNTOMAS
I	Dolor local, sin eritema ni edema.
II	Dolor local, eritema, ligero edema, piel fría.
III	Dolor local, edema importante, piel fría, relleno capilar adecuado.
IV	Dolor local, edema muy importante, piel fría, palidez, disminución o ausencia de pulso, relleno capilar superior a 4 segundos, ulceración o necrosis.

En el año 2009 el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos publicó los CTCAE, como ya mencionamos anteriormente, dividiendo las complicaciones asociadas a la extravasación en cinco grados.⁶⁸

- Grado 1: Sin complicaciones.
- Grado 2: Eritema con edema, dolor, induración y flebitis.
- Grado 3: Ulceración o necrosis. Grave daño tisular, precisando de tratamiento quirúrgico.
- Grado 4: Complicaciones que ponen en peligro la vida, precisando de tratamiento quirúrgico urgente.
- Grado 5: Exitus.

Estas clasificaciones son orientativas a la hora de plantear el tratamiento y la derivación del paciente para valoración por un especialista. Por lo general se solicita valoración por cirugía plástica en los estadios III y IV, si se prevé que se produzca una pérdida de sustancia, si presenta un gran área de extravasación o si hay ulceración. En un estudio en el que se recopilaban casos de extravasación en neonatos en 27 hospitales en Nueva Zelanda y Australia comprobaron que el 38% de los centros solicitaban valoración por cirugía plástica en la mayoría de los casos mientras que sólo el 8% de los centros nunca solicitaban la valoración por cirugía plástica.⁸⁰

Los agentes involucrados habitualmente en la extravasación que asocian lesiones son vesicantes, pero ocasionalmente grandes extravasaciones de agentes irritantes pueden inicialmente tener una apariencia similar. A las 24 o 48 horas las lesiones producidas por irritantes mejoran rápidamente mientras que las lesiones producidas por vesicantes permanecen igual o empeoran. Estas lesiones evolucionarán en 24 a 72 horas determinando si se beneficiarán de tratamiento quirúrgico.

Aunque las sustancias irritantes pueden producir necrosis tisular habitualmente pueden ser manejadas de manera conservadora. Sin embargo los vesicantes tienen mayor potencial de producir necrosis. Algunos vesicantes particularmente asociados a la necrosis tisular son el clorhidrato de doxorrubicina, la carmustina y la mitomicina, y en menor medida la actinomicina D y la vincristina.⁷⁴

Entre las complicaciones asociadas a la extravasación de sustancias vesicantes se encuentra además un caso documentado en el que la lesión ocasionada por la extravasación de doxorrubicina provocó el desarrollo de una úlcera que diez años después derivó en un carcinoma epidermoide.⁸¹

Otro posible efecto adverso asociado a la extravasación de citostáticos es un proceso denominado **evocación** (en inglés, *recall*) por el cual en un paciente en el que se ha producido una extravasación con anterioridad puede presentar de nuevo los mismos síntomas en la zona donde se había producido la extravasación inicialmente cuando se realiza una nueva infiltración de la misma sustancia, aunque ésta última se haga en otra zona del cuerpo. Se han documentado casos en extravasación de paclitaxel^{82,83} y docetaxel.⁷⁵

Algunos síntomas asociados a la infiltración de sustancias deben ser diferenciados de los síntomas por extravasación, como son la reacción en llamarada, la irritación vascular y el shock venoso.

La **reacción en llamarada** es un eritema con o sin dolor en la piel similar a una urticaria, que se asocia con prurito y sensación de quemazón. Aparece con la administración de antraciclinas. Se resuelve en una o dos horas.

La **irritación vascular** causa dolor, malestar y opresión a lo largo del vaso donde se infundió el fármaco, acompañado de eritema y decoloración oscura de la piel, mientras

que en el caso de la extravasación el eritema se suele asociar a edema del tejido que rodea a la vena. Otra diferencia es que en el caso de la extravasación el retorno de sangre a través del sitio de infusión es mínimo o nulo.

El **shock venoso** se produce por la administración de agentes muy fríos dentro de la vena causando la pérdida de retorno de sangre debido al espasmo del vaso y su manejo se lleva a cabo mediante la aplicación de compresas calientes.⁷¹

1.4.4. Factores de riesgo

Los factores que aumentan el riesgo de que se produzca la extravasación se clasifican en tres grupos: factores asociados con el paciente, factores asociados con el fármaco y factores asociados con la técnica o iatrogénicos.

1.4.4.1. Factores asociados con el paciente

Los pacientes en edades extremas (niños y ancianos), así como pacientes con deterioro cognitivo o alteración de la capacidad de comunicación tienen mayor riesgo de sufrir extravasaciones. Ello es debido a la limitación a la hora de comunicar síntomas de alarma durante la infiltración de sustancias y tras haberse producido la extravasación.⁸⁴ En el caso de los ancianos también influye la disminución de la masa muscular en los miembros y la atrofia del tejido subcutáneo.⁷²

Los pacientes obesos tienen mayor riesgo por la dificultad añadida de palpar la vena de manera correcta por el grosor del panículo adiposo.

Otro factor a tener en cuenta es que los pacientes con piel oscura tienen peor pronóstico por el retraso sufrido a la hora de identificar los signos cutáneos.¹⁶

Las localizaciones más frecuentes para que se produzca una extravasación son el dorso de la mano, el antebrazo, la fosa antecubital, y el dorso del pie (si bien es cierto que son las zonas donde con mayor frecuencia se realizan las punciones venosas).^{85,84} El riesgo de extravasación en cuero cabelludo o en el pie es 1,6 veces mayor que en la mano⁸⁶, aunque se produce mayor morbilidad cuando la extravasación ocurre en el dorso de la mano, el dorso del pie o el tobillo, debido a que son zonas con poco tejido subcutáneo y próximas a tendones, nervios y vasos.⁸⁴

La arteriopatía periférica y el compromiso venoso y linfático también son factores de riesgo de sufrir extravasación. Entre las patologías asociadas se encuentran la aterosclerosis, la diabetes mellitus, las conectivopatías, la trombosis venosa y el síndrome de Raynaud. Otros procesos que pueden alterar la vascularización en la zona infiltrada son la radioterapia y las cirugías previas (sobre todo las linfadenectomías).⁸⁴

En los pacientes con neuropatía periférica la disminución de la sensibilidad distal puede empeorar el pronóstico al reducir el dolor, retrasando el diagnóstico de las complicaciones locales.¹⁶

1.4.4.2. Factores asociados con el fármaco

Los factores relacionados con el fármaco van a depender de una serie de características físico-químicas que confieren al agente la capacidad de producir daño tisular: la osmolaridad, el pH, la citotoxicidad y el efecto vasoconstrictor.

La **osmolaridad** de una sustancia determina el número de partículas que dicha sustancia presenta al encontrarse en disolución, medida en osmoles o miliosmoles por litro de disolvente (mOsm/l). La **osmolalidad** supone el mismo concepto pero medido por kilogramo de disolvente (mOsm/kg). Es un factor muy importante en la fisiopatología de las lesiones producidas por extravasación. Se relaciona directamente con la lisis celular, siendo mayor cuanto mayor es la osmolaridad de la sustancia extravasada en relación con la osmolaridad del plasma (aproximadamente 282 mOsm/l).⁸⁷ La osmolalidad plasmática no tiene el mismo valor que la osmolaridad ya que un litro de plasma contiene 930 ml de agua (proteínas y lípidos ocupan el 7% del volumen plasmático).⁸⁸ Como ejemplo, en el caso de los contrastes yodados la osmolalidad necesaria para producir daño tisular significativo oscila entre 1.025-1.420 mOsm/kg.⁸⁹ La extravasación de sustancias hiperosmolares o hipertónicas produce la

salida de agua intracelular al espacio intersticial lo cual altera la función celular y provoca edema. Al contrario, las sustancias hipoosmolares aumentan la entrada de agua al espacio intracelular lo cual puede provocar la lisis celular.⁸⁷

El **pH** indica la concentración de iones de hidrógeno presentes en una disolución. Las sustancias con pH menor de 7 son ácidas y las sustancias con pH mayor de 7 son alcalinas. La disolución se considera neutra cuando el pH es 7 (por ejemplo, el agua). El pH plasmático oscila entre 7,35 y 7,40. Cuanto mayor diferencia exista entre el pH del agente extravasado y el pH del plasma mayor será el daño. El pH de las sustancias extravasadas oscila habitualmente entre 5 y 9.⁸⁷ El potencial de daño tisular afecta a las paredes de la vena aumentando el riesgo de ruptura de la misma y de que se produzca la extravasación.

La **citotoxicidad** se refiere al daño celular que provoca de manera directa el agente extravasado. Es una característica muy relacionada a la extravasación de quimioterápicos, sobre todo a los que poseen efecto vesicante. La citotoxicidad en estos casos puede producirse de dos formas distintas. Por un lado están los agentes que se unen a los ácidos nucleicos (como las antraciclinas) y por otro los que no se unen (como los alcaloides de la vinca y los taxanos). Los agentes que se unen a los ácidos nucleicos producen daño que se prolonga durante más tiempo. Tras producirse la muerte celular se libera el agente citostático no metabolizado, que es absorbido por las células vecinas y ocasiona la muerte de éstas por un fenómeno de endocitólisis. Este proceso repetitivo origina un daño tisular crónico y progresivo en el que se pueden detectar concentraciones elevadas de agente citostático en los tejidos cercanos a la extravasación semanas e incluso meses después de ésta.⁷⁵

Otros agentes que no son quimioterápicos, como por ejemplo algunos antibióticos, también pueden producir efecto citotóxico al reducir los niveles de ADP y ATP y alterando la función de enzimas intracelulares.⁸⁷

En el caso de los contrastes yodados la citotoxicidad se relaciona con la tendencia iónica, dependiente de los radicales en las posiciones 1, 3 y 4 del núcleo benzoico, aunque algunas publicaciones tienen resultados contradictorios a tal respecto. Los contrastes iónicos se disocian en disolución en un anión, que es responsable del contraste, y un catión, que les da mayor osmolalidad. Los contrastes no iónicos por el contrario no se disocian, permaneciendo neutros, por lo que su osmolalidad es menor. La ausencia de carga se traduce en menor unión a proteínas, menor inhibición enzimática y poco efecto sobre la membrana celular. Por ese motivo los contrastes no iónicos se asocian a menor incidencia de necrosis tisular.⁷² Sin embargo, hay estudios que demuestran que en el caso de los contrastes yodados el mayor riesgo de sufrir necrosis tisular está más relacionado con la osmolalidad del contraste que con el hecho de que sean o no iónicos.⁹⁰

La **vasoconstricción** es un efecto asociado a la extravasación de sustancias vasoactivas como la dobutamina, la dopamina, la epinefrina, la norepinefrina y la vasopresina. La vasoconstricción puede producir isquemia y necrosis derivada de la disminución del flujo sanguíneo local. Además, las soluciones con altas concentraciones de electrolitos (como el cloruro cálcico al 5,5% y el cloruro sódico al 3-5%) prolongan la despolarización y contracción de la musculatura lisa capilar lo cual puede alargar la exposición al agente vasoactivo y aumentar la probabilidad de desarrollar necrosis tisular.⁸⁷

1.4.4.3. Factores asociados con la técnica o iatrogénicos

Los factores asociados con la técnica son aquellos que derivan del propio método para llevar a cabo la infiltración intravenosa de sustancias. Entre ellos se encuentran la presión de infusión y el volumen extravasado, entre otros.

La **presión de infusión** es un factor asociado sobre todo en las extravasaciones de contrastes yodados. Desde 1986 la infusión de contrastes puede realizarse mediante inyectoras automáticas. Las ventajas que ofrece esta técnica son mejorar la calidad de la imagen, reducir la exposición del personal a la radiación y optimizar la reproducibilidad de las exploraciones.⁹¹ La velocidad de infusión oscila entre 0,5-5,0 ml/segundo.⁹² El empleo de inyectoras automáticas durante la realización de pruebas de imagen aumenta el riesgo de extravasación de grandes volúmenes cuando el lugar de la punción no se vigila durante todo el proceso. La extravasación durante la infusión mediante inyectoras automáticas oscila entre el 0,1 y el 0,9%.⁹³

El **volumen** de líquido extravasado tiene menor importancia que la citotoxicidad en relación a la aparición de lesiones. Grandes volúmenes de contrastes no iónicos (incluso mayores de 100 ml) pueden no producir complicaciones mientras que pequeños volúmenes de citostáticos pueden derivar en necrosis.⁷² Por esa razón es difícil establecer una cantidad de volumen a partir de la cual plantear llevar a cabo un tratamiento quirúrgico. La clínica será el dato que nos hará sospechar el desarrollo de un síndrome compartimental.

Otros factores de riesgo de sufrir extravasación relacionados con la técnica son el acceso venoso con agujas o catéteres metálicos, la punción en lugares subóptimos o pequeñas venas periféricas, la inyección a través de catéteres colocados durante más de 24 horas y las punciones repetidas en la misma vena.⁷² En relación a la punción repetida, Stanley et al. publican un estudio llevado a cabo en neonatos en el que

comprueban que el riesgo de sufrir extravasación es 1,36 veces mayor en aquellos casos en los que se han realizado dos o más intentos en canalizar una vena. También comprobaron que dentro de los catéteres flexibles los fabricados con vialon reducen un 18% el riesgo de extravasación y que el proceso de infiltración que dura más de 10 minutos reducía el riesgo de extravasación (0,52 veces el riesgo que cuando el proceso duraba 10 minutos o menos).⁸⁶

1.4.5. Sustancias extravasadas

Cualquier sustancia que se administra mediante infiltración intravenosa puede sufrir extravasación. Desde el simple suero salino hasta una nutrición parenteral pasando por cualquier tipo de fármaco. Sin embargo, en la literatura científica la mayor relevancia se la llevan la extravasación de quimioterápicos y de contrastes yodados.

1.4.5.1. Extravasación de quimioterápicos

Se produce una extravasación en el 0,1-6,5% de las infiltraciones de quimioterápicos.⁹⁴ Clásicamente los citostáticos extravasados se dividían en dos grupos, sustancias vesicantes y sustancias irritantes. Sin embargo las últimas guías de actuación referidas sobre todo a quimioterápicos clasifican las sustancias extravasadas en cinco categorías (ordenadas de mayor a menor potencial de provocar daño tisular): vesicantes, exfoliantes, irritantes, inflamatorias y neutrales (Tabla 2).⁷¹

Las sustancias **vesicantes** pueden producir necrosis cutánea y/o formación de ampollas al producirse su extravasación. En el 11% de las extravasaciones de sustancias vesicantes se produce necrosis cutánea.⁹⁴ De todos ellos el agente más vesicante es la doxorubicina, por lo que es la más frecuentemente implicada en las extravasaciones. El segundo lugar en frecuencia lo ocupan el resto de las antraciclinas y los alcaloides de la vinca.⁷⁵

Las sustancias **exfoliantes** (con efecto vesicante de menor potencial) pueden provocar inflamación y desprendimiento de la piel sin causar necrosis de los tejidos profundos. Se asocian a la aparición de ampollas y descamación.

Las sustancias **irritantes** producen inflamación, dolor y/o irritación en el sitio de la extravasación, sin formación de ampollas.

Las sustancias **inflamatorias** producen inflamación moderada y eritema.

Las sustancias **neutrales** no causan inflamación ni daño alguno en la zona de la extravasación. Dentro de esta categoría se encuentran, entre otros, los anticuerpos monoclonales

Tabla 2: Clasificación de los quimioterápicos en relación a su citotoxicidad.

VESICANTES	EXFOLIANTES	IRRITANTES	INFLAMATORIAS	NEUTRALES
Actinomicina D	Cisplatino	Bendamustina	Bortezomib	Rituximab
Dactinomicina	Docetaxel	Bleomicina	5-Fluoruracilo	Trastuzumab
Daunorrubicina	Doxorrubicina-	Carboplatino	Metotrexato	Cefuximab
Doxorrubicina	liposomal	Dexrazoxano	Raltitrexed	Asparaginasa
Epirubicina	Mitoxantrona	Etopósido		Bevacizumab
Idarrubicina	Oxaliplatino	Tenipósido		Bortezomib
Mitomicina C	Paclitaxel	Topotecán		Ciclofosfamida
Vinblastina				Citarabine
Vindesina				Eribulin
Vincristina				Fludarabina
Vinorelbina				Gemcitabina
				Ifosfamida
				Melfalán

Sin embargo, aunque esta clasificación nos puede ayudar a prever cómo se comportará la extravasación de cada quimioterápico en concreto, la realidad es que cada sustancia puede comportarse de diferentes maneras en ciertas circunstancias,

sobre todo cuando se extravasan en concentraciones altas o cuando se combinan entre sí.⁹⁵

Se recomienda emplear vías centrales para la administración de citostáticos, lo cual permite evitar los riesgos de una extravasación periférica. No obstante, si se produce la extravasación de la vía central las consecuencias son muy graves, pudiendo producir pleuritis y/o neumonitis.⁷⁵ La mayoría de las extravasaciones ocasionadas desde una vía central se deben a la separación del catéter del reservorio, perforación en el catéter, rotura del reservorio, excesiva presión de retorno debida al depósito de fibrina en el límite del catéter, una incompleta o nula penetración de la aguja a través del reservorio o una retracción espontánea del catéter de la vena subclavia.⁹⁶

1.4.5.2. Extravasación de contrastes radiográficos

La extravasación de medios de contraste intravenosos en los tejidos blandos es una complicación poco frecuente pero bien conocida, produciéndose en el 0,7% de los pacientes que reciben contrastes.¹⁶ Las lesiones son más frecuentes en aquellos con alta osmolalidad (entre 1025 y 1420 mOsm/kg). El uso de contrastes de baja osmolalidad ha aumentado debido a que reducen el riesgo de nefrotoxicidad así como de las lesiones derivadas de la extravasación. Las manifestaciones clínicas de la extravasación suelen ser edema, dolor y eritema (Figura 5). La aparición de ampollas y úlceras es menos frecuente que en otros tipos de extravasaciones, pero pueden producirse como consecuencia del proceso inflamatorio a las 24-48 horas. La hiperalgesia en ocasiones puede durar varias semanas. Dentro de los contrastes radiográficos podemos diferenciar entre los contrastes yodados y el gadolinio.



Figura 5: Edema y eritema tras la extravasación de contraste yodado durante la realización de una TC.

Los **contrastes yodados** se emplean en la realización de angiografías (arteriografías y venografías), en urografías y en TC. Es durante la realización de éstas últimas cuando se producen la mayoría de los procesos de extravasación. Como ya comentamos previamente los contrastes yodados se pueden dividir en iónicos y no iónicos (Tabla 3). Uno de los contrastes iónicos de baja osmolalidad comercializados actualmente es el ioxagato. Entre los contrastes no iónicos se encuentran el lobitridol, lomeprol, lopamidol, lodixanol, loversol, lomeprol y la lopramida.⁹⁷ Los contrastes iónicos se asocian a mayor probabilidad de desarrollar necrosis. Actualmente la mayoría de las pruebas de imagen que precisan la utilización de contraste emplean contrastes no iónicos, por lo que en estos casos el volumen infiltrado es el factor determinante a la hora de producir lesiones. No hay un volumen máximo establecido pero algunos autores refieren que volúmenes por debajo de 150 cc suelen ser bien tolerados, aunque pueden ser peligrosos si la extravasación se produce distal al antebrazo. Por suerte la mayoría de las extravasaciones se producen con volúmenes no mayores de 100 cc (sólo el 10% de las extravasaciones de contraste yodado superan esa cifra).⁹⁸

Tabla 3: Comparación de la concentración de yodo, ionicidad y osmolalidad de algunos contrastes yodados.⁹⁰

AGENTE	CONCENTRACIÓN DE YODO (mg/ml)	IONICIDAD	OSMOLALIDAD (mOsm/kg H ₂ O)
loxagato	320	Iónico	600
lopamidol	370	No iónico	796
lohexol	350	No iónico	844
Diatrizoate	370	Iónico	1940
iothalamate (60)	282	Iónico	1539
iothalamate (43)	202	Iónico	1025

En un estudio experimental en ratas publicado por Cohan RH⁹⁹ en 1990 demostraban que a igualdad de cantidad de yodo, no sólo el contraste hipoosmolar no iónico es menos lesivo que el contraste iónico, si no que además con similar osmolalidad el contraste no iónico es menos lesivo que el iónico.

En este tipo de extravasaciones una radiografía simple nos confirma la presencia del contraste difundido a través de los tejidos blandos (Figura 6).¹⁰⁰ La confirmación de la extravasación por radiografía no es imprescindible ya que el tratamiento de la extravasación de contrastes yodados siempre se guiará por la clínica presentada por el paciente, independientemente del resultado de la radiografía.

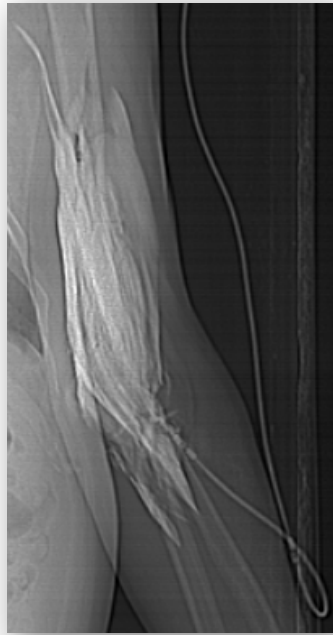


Figura 6: Paciente de 64 años que sufre extravasación de contraste yodado en el brazo izquierdo durante la realización de una TC.

El **gadolinio libre** es un metal tóxico que pasa a ser no tóxico unido a un agente quelante. La extravasación de estos quelatos en el sitio de la inyección es menos frecuente que la extravasación de contrastes yodados y suele tolerarse mejor. Esto se debe a que la velocidad de inyección y los volúmenes infundidos son menores¹⁰¹ y a que, con las dosis de quelatos de gadolinio utilizadas habitualmente, la carga osmolar es muy baja.¹⁰² A pesar de que algunos estudios llevados a cabo en animales han demostrado que la incidencia de edema, necrosis y hemorragia es mayor con los compuestos de gadolinio iónicos que no iónicos, la probabilidad de una lesión grave por extravasación de quelatos de gadolinio en el sitio de la inyección es menor que la de los contrastes yodados. Es más, se ha demostrado en estudio experimental que al comparar el gadolinio con contrastes yodados iónicos con la misma osmolaridad el gadolinio produce menor daño tisular.¹⁰³ Así mismo se ha demostrado en estudios experimentales que los contrastes que emplean gadolinio producen mayor citotoxicidad cuando son iónicos con respecto a los no iónicos (Tabla 4).¹⁰⁴

Tabla 4: Algunos ejemplos de contrastes para RMN, clasificados según ionicidad y la osmolalidad.^{102,104}

AGENTE	IONICIDAD	OSMOLALIDAD (mOsm/kg)
Gadolinio-HP-DO3A	No iónico	630
Gadolinio EOB-DTPA	Iónico	688
Gadolinio-DTPA-BMA	No iónico	789
Gadolinio-DTPA	Iónico	1960

1.4.5.3. Extravasación de sales de calcio

La administración de calcio por vía parenteral puede producir una extravasación que se asocie con lesión tisular. La extravasación de las sales de calcio ocurre con mayor frecuencia en pacientes ingresados en UCI, sobre todo en pacientes pediátricos, por lo que se trata de una complicación que puede acarrear graves consecuencias.

Tanto la extravasación de cloruro cálcico como de gluconato cálcico pueden provocar dichas lesiones, si bien es cierto que el cloruro cálcico tiene mayor efecto lesivo, siendo éste uno de los motivos por el que en la actualidad su uso ha disminuido con respecto al gluconato cálcico. La principal causa es la mayor osmolaridad del cloruro cálcico con respecto al gluconato cálcico (Tabla 5).

Tabla 5: Comparación de osmolaridad entre el cloruro de calcio y el gluconato cálcico.

SALES DE CALCIO	CALCIO	MOLARIDAD	OSMOLARIDAD (TEÓRICA)
Cloruro cálcico 10%	9,13 mEq/10 ml	4,6 mmol/10 ml	1369 mOsm/l
Gluconato cálcico 10%	4,6 mEq/10ml	2,3 mmol/10 ml	660 mOsm/l

La lesión característica de este tipo de extravasaciones es la formación de depósitos de calcio en la piel (calcinosis cutis), pero cuando la calcificación es profunda puede afectar a la grasa y al plano muscular. Si los depósitos de calcio no se resuelven pueden derivar en la aparición de necrosis tisular. Por lo tanto es un proceso de gravedad sobre todo por afectar con mayor frecuencia a niños que precisan de cuidados intensivos.

1.4.5.4. Extravasación de otras sustancias⁷³

Aunque la extravasación de quimioterápicos y de contrastes son las más frecuentemente referidas en la literatura, se ha documentado la extravasación de múltiples sustancias, entre las que se encuentran las que comentaremos a continuación (Tabla 6).

Tabla 6: Comparación del pH y la osmolaridad de sustancias no farmacológicas empleadas en infiltración intravenosa.¹⁰⁵

AGENTE	pH	OSMOLARIDAD (mOsm/l)
Ringer lactato-Dextrosa 5%	4,9-5,3	525
Nutrición parenteral total-Dextrosa 5%	4,2	2525

La extravasación de **nutrición parenteral** se produce con mayor frecuencia en la UCI pediátrica. La nutrición parenteral está compuesta por una mezcla de sustancias que incluyen nitrógeno, dextrosa, lípidos, vitaminas y electrolitos entre los que se incluyen potasio y calcio. Es una solución hiperosmolar y de pH ácido. La extravasación puede producir dolor, inflamación y eritema. Las lesiones pueden variar desde masas benignas lipídicas hasta necrosis cutánea (Figura 7). Los casos graves pueden derivar en síndrome compartimental.¹⁰⁶



Figura 7: Desbridamiento tras necrosis secundaria a extravasación de nutrición parenteral.

Otra sustancia hiperosmolar documentada relacionada con la nutrición del paciente es la extravasación de **dextrosa** al 50%, con resultados similares a la extravasación de nutrición parenteral.¹⁰⁷ La extravasación de **suero salino** también puede producir lesión tisular, sobre todo cuando es hipertónico por tener mayor osmolalidad (Figura 8).¹⁰⁸



Figura 8: Paciente de 46 años que durante su estancia en la UCI sufre extravasación de suero hipertónico.

La **arginina** es un aminoácido que estimula la hormona de crecimiento. La extravasación de la misma provoca edema hiperosmolar e hipercaliemia local que desembocan en isquemia, pudiendo desencadenar una necrosis tisular.⁷³

La **naftcilina** es un beta-lactámico cuya extravasación ha sido documentada en la literatura en varias ocasiones. Su mecanismo para producir daño tisular no está claro.⁷⁰

El **manitol** es un diurético osmótico que presenta una alta osmolaridad (1098 mOsm/l) y cuya extravasación puede producir edema grave en el miembro afectado.⁷⁰

La extravasación de sustancias vasopresoras puede asociarse a graves complicaciones. El estímulo de los receptores α_1 produce vasoespasmo de las pequeñas venas y del vasa vasorum. El aumento de la presión hidrostática prolonga la permanencia del vasopresor en el tejido perivascular. Inicialmente se presenta típicamente con palidez cutánea, edema, hipoperfusión e hipotermia. Se continúa con coloración morada y dolor intenso. Todo este proceso puede derivar en isquemia y necrosis tisular. El proceso empeora si existe una arteriopatía de base. Entre las sustancias vasopresoras en las que se ha documentado extravasación se encuentran la norepinefrina, la dopamina, la dobutamina, la epinefrina, la fenilefrina, el azul de metileno y la vasopresina.

La **norepinefrina** es el agente vasoactivo del que más se ha documentado su extravasación. Tiene un efecto predominante de vasoconstricción por acción del receptor α_1 adrenérgico (por encima del efecto β_2 vasodilatador). En el caso de la norepinefrina la necrosis se produce entre el 46-60% de los casos.¹⁶

La **dopamina** es un agente vasopresor que a bajas dosis estimula los receptores β_1 adrenérgicos y a altas dosis estimula los receptores α_1 adrenérgicos. Se asocia a

necrosis en el 68% de las extravasaciones.

La **dobutamina** es un β_1 agonista y α_1 agonista. A alta dosis el efecto α_1 agonista local de la dobutamina puede producir necrosis.¹⁶

La **epinefrina** tiene actividad no selectiva β_1 y β_2 y actividad α_1 agonista. La extravasación a alta concentración habitualmente se asocia a la inyección para el tratamiento de la anafilaxia. El empleo conjuntamente con anestésicos locales para el bloqueo digital puede predisponer a la isquemia de las zonas acras, como los dedos.¹⁶

La **fenilefrina** es el que tiene el efecto α_1 más selectivo, aunque hay pocos artículos que hagan referencia a su extravasación en la literatura.¹⁶

El **azul de metileno** se emplea como tratamiento en el shock séptico y en la metahemoglobinemia. Produce la inhibición de las enzimas guanilil ciclasa, guanosina cíclica monofosfato y la óxido nítrico sintasa, reduciendo la producción de óxido nítrico. La extravasación produce una intensa vasoconstricción y citotoxicidad celular.¹⁶

La **vasopresina** actúa sobre los receptores V_1 de las células musculares lisas de los vasos. Se emplea en el shock séptico y en el síndrome hepatorenal.¹⁶

Se ha documentado la extravasación de **tiopental** y de **propofol**. Estos agentes se emplean durante la inducción anestésica, momento durante el cual el paciente no puede indicar dolor que alerte de una extravasación. Además, durante la infiltración de estos fármacos es común el empleo de bombas de infusión, lo cual aumenta el riesgo de extravasación.¹⁰⁹

La extravasación de agentes ácidos y alcalinos también puede producir lesiones en los tejidos. La exposición a un agente alcalino provoca la disociación de los iones hidróxido, provocando la disolución de proteínas, la destrucción del colágeno,

vasoconstricción, saponificación de los ácidos grasos, alteración de la membrana celular y la apoptosis celular. Penetran a través de la fascia provocando daños en los tejidos profundos. La extravasación de ácidos, por otro lado, produce deshidratación celular, necrosis coagulativa y la formación de escaras. Las lesiones profundas se relacionan con mayor frecuencia con los agentes alcalinos, por lo que suelen ser lesiones más graves.

La **fenitoína** es un anticonvulsivante cuya extravasación se ha publicado en la literatura con casos que van desde la simple celulitis hasta una necrosis grave que precisó la amputación de una mano.¹¹⁰ Su formulación incluye hidróxido de sodio y propilenglicol, lo que la convierte en un agente alcalino hiperosmolar con pH de 12. Asociado a la extravasación de fenitoína se ha descrito el síndrome del guante morado (en inglés *Purple glove syndrome* o PGS). Este síndrome se caracteriza por presentar edema, decoloración de la piel rojo oscuro o violeta y dolor extremo. No se conoce la etiología de este proceso. La sustancia precipita produciendo un bloqueo del retorno venoso y disrupción de la integridad de la pared de la vena por su alcalinidad, provocando su unión a las proteínas del tejido subcutáneo lo que eleva la presión oncótica y produce edema. El PGS se divide en tres fases: aparición, progresión y resolución. La aparición dura entre 2 y 12 horas y conlleva edema y dolor local con decoloración azulada o morada. La progresión se produce entre las 12 y 24 horas tras la extravasación, provocando un empeoramiento del dolor y del edema, con riesgo de producir síndrome compartimental. La resolución puede durar hasta cuatro semanas. Los factores de riesgo de presentar PGS son las edades extremas, la inestabilidad hemodinámica, la administración repetida del fármaco, la administración durante las convulsiones y haber presentado PGS previamente. Aunque el PGS se ha asociado a la extravasación de fenitoína también puede producirse sin extravasación de la misma.

El **aciclovir** es un antiviral que se emplea en infecciones del virus herpes simple, el virus varicela zoster y el citomegalovirus. La preparación de 7 mg/ml tiene un pH de 11

y una osmolalidad de 278 mOsm/kg. Hay descrito un caso de extravasación en la literatura, el cual remitió con medidas conservadoras sin presentar necrosis.¹¹¹

Entre otras sustancias alcalinas cuya extravasación ha sido documentada en la literatura se encuentra también la aminofilina (pH 8,6-9).⁷⁰

La **prometazina** es un antihistamínico empleado en procesos alérgicos y como antiemético. De pH ácido, su extravasación produce necrosis y vasoconstricción, lo que provoca cianosis, extremidad fría, disminución de la perfusión distal, alteraciones sensitivas y necrosis. La extravasación es más frecuente en pacientes deshidratados por hiperemesis.¹⁶

Otras sustancias de pH ácido cuya extravasación ha sido documentada son la anfotericina B (pH 5-6), el metronidazol (pH 5,5), la oxacilina (pH 4,8-5,7), la vancomicina (pH 2,5-4), la amiodarona (pH 4,08), el doxapram (pH 3,5-5), la doxiciclina (pH 1,8-3,3), la eritromicina (pH 3-6,5) y la piperacilina-tazobactam (pH 5,5-6,8).⁷⁰

En el caso de los neonatos, las sustancias más frecuentemente extravasadas son la nutrición parenteral, las sales de calcio, el suero glucosado, el cloruro potásico, las cefalosporinas y la epinefrina, entre otras (Figura 9).^{28,85,112,113}



Figura 9: Paciente de 14 días de vida que sufre extravasación de suero salino en el dorso de la mano.

1.4.6. Prevención y tratamiento de la extravasación

La detección precoz de la extravasación ayuda a prevenir lesiones que hasta en un 25% de los casos son más graves que el diagnóstico de ingreso del paciente.¹⁶ En el caso de la extravasación de contrastes radiográficos la aparición de lesiones se produce entre el 0,1% y 0,9% de los casos.^{114,115}

Como ya hemos hablado anteriormente al describir los factores de riesgo de sufrir una extravasación, existen una serie de recomendaciones a la hora de infiltrar una sustancia por vía intravenosa para evitar que se produzca la complicación.

Entre las recomendaciones se encuentran no usar catéteres metálicos ni venas de pequeño tamaño y prestar especial atención a la infiltración con bombas de infusión. Si vamos a infiltrar una sustancia con mayor predisposición a sufrir extravasación o de producir daño tisular no emplearemos catéteres de más de 24 horas y cambiaremos la vena en el caso de necesitar realizar varias tentativas (no emplear venas con punciones repetidas). Si el fármaco que vamos a infiltrar es vesicante se recomienda infiltrar previamente 5-10 cc de suero salino o de dextrosa al 5% para comprobar la patencia de la vía intravenosa.¹¹⁶ En la infiltración de citostáticos, en los casos que precisen de una infusión continua de 24 o más horas de duración, o de dificultad de venopunción, la quimioterapia debe administrarse preferentemente por un catéter venoso central o mediante sistemas tipo reservorio implantables.¹¹⁷

Una vez infiltrado el fármaco hay que ser capaces de reconocer los signos que pueden hacernos pensar que se ha producido una extravasación. En el caso de la extravasación de contraste el proceso suele estar monitorizado por curvas de presión que nos harían sospechar la salida de material de contraste, y si existen dudas una radiografía de la zona afectada nos confirmará la extravasación. Si se trata de otras

sustancias la extravasación se sospecha mediante los signos producidos que son edema, eritema y/o dolor en la zona de la punción.

Si hemos diagnosticado la extravasación (o tenemos una alta sospecha de que se ha producido) debemos aplicar los protocolos de actuación en función del fármaco extravasado.

Por desgracia y a pesar de las múltiples publicaciones que existen en relación al tema, no hay un consenso claro en el tratamiento de la extravasación por lo que en la mayoría de los centros se guían por experiencias propias del personal sanitario.

1.4.6.1. Tratamiento conservador de la extravasación

Paquette V et al. publicaron en 2011 un estudio en el que comprobaron que sólo el 50% de las extravasaciones en neonatos siguen los protocolos de actuación de manera correcta. Además, de acuerdo con el protocolo, el 81% de los pacientes precisaban de la administración de un antídoto pero sólo el 33% de los casos recibió el antídoto. La falta de formación y/o información entre el personal sanitario evita que se apliquen de manera adecuada los protocolos de actuación ante la extravasación de sustancias.⁸⁵

Ching D et al. publican en 2017 un estudio en el que comprueban que el 100% de los profesionales sanitarios entrevistados en 10 hospitales sabían de la existencia de un kit para el manejo de la extravasación pero que sólo el 30% conocían su composición y menos del 25% habían recibido entrenamiento para su uso.¹¹⁸

La mayoría de las extravasaciones se resuelven de manera satisfactoria mediante tratamiento conservador,¹¹⁹ sobre todo en los casos de extravasación de contrastes yodados.¹²⁰ Una vez confirmada la extravasación se deben seguir unas pautas

establecidas en función del agente extravasado, aunque en general existen una serie de recomendaciones básicas comunes aplicables a la extravasación de la mayoría de los agentes.

La acción inicial (lógica, por otro lado) es la **detención del proceso de infiltración**. Este aspecto es fundamental sobre todo en el caso del uso de bombas automáticas de infusión. Una vez se ha detenido el proceso algunos autores recomiendan realizar una aspiración a través del mismo catéter que provocó la extravasación para intentar retirar la mayor cantidad de líquido posible, aunque esta técnica no suele ser muy eficaz.

Dado que el efecto inicial de la extravasación suele ser la aparición de edema tomaremos como base en el manejo inicial medidas que ayuden a reducirlo o al menos a evitar que aumente.

La **medida antiedema** fundamental es elevar el miembro afectado.⁸⁹ La elevación del miembro disminuye la presión en los capilares, lo cual facilita la reabsorción del líquido extravasado dentro de los vasos.⁸⁴ Como la mayor parte de las extravasaciones se producen en el miembro superior procederemos a elevar el mismo. Si el paciente puede permanecer sentado se debe colocar el brazo a la altura del corazón con un cabestrillo, aunque en mi experiencia personal es preferible suspender el cabestrillo de un anclaje al techo o a un palo de gotero para conseguir mantener el brazo en posición vertical, lo cual reduce aún más el edema. Recomiendo mantener este grado de elevación entre 2-4 horas y posteriormente colocar un cabestrillo. La elevación del miembro afectado deberá mantenerse durante 24-48 horas en función de la duración del edema.⁸⁷

La **aplicación de frío o calor** aportan beneficios para reducir los efectos de la extravasación. El calor local provoca vasodilatación lo cual potencia la reabsorción

vascular del líquido, mientras que el frío local produce vasoconstricción y reduce la inflamación y el edema.⁸⁹

Estudios experimentales en ratones han demostrado el efecto beneficioso del frío local al reducir de manera significativa el tamaño de las úlceras tras la extravasación de contrastes yodados hiperosmolares⁹⁰ y de dactinomicina¹²¹ mientras que la aplicación de calor no causaba diferencias estadísticamente significativas. Otro estudio experimental en ratas publicado en 2016 demuestra la eficacia del frío local en la extravasación de tiopental y propofol mientras que el calor local exacerbaba las lesiones.¹⁰⁹

Existe cierta controversia en este aspecto ya que hay estudios que no han demostrado la eficacia de la aplicación de frío o calor.¹²² En general se recomienda la aplicación de frío local durante 15-20 minutos cada 4-8 horas durante 24-48 horas, en función de la evolución de los síntomas.^{72,87,123} Hastings-Tolsma MT et al.¹²⁴ publican en el año 1993 un ensayo clínico en el que comprobaban que ante la extravasación de suero salino la aplicación de calor reducía el remanente de volumen extravasado (a diferencia de la aplicación de frío) sin encontrar diferencias significativas en la resolución del dolor. En contra de estos resultados la tendencia mayoritaria en los casos publicados es la aplicación de frío local.

A pesar de que por lo general se recomienda la aplicación de frío local existen sin embargo algunos casos en los que se recomienda la aplicación de calor. En la extravasación de fenitoína se produce una intensa vasoconstricción por lo que el calor seco ayuda a reducir la aparición de necrosis tisular al producir vasodilatación. El empleo de frío local está contraindicado también, obviamente, en la extravasación de sustancias vasoactivas donde el calor local puede ayudar a revertir la vasoconstricción. En el caso de los quimioterápicos, la aplicación de frío está

contraindicada en la extravasación de vinblastina, la vincristina y el etopósido, por lo que se recomienda la aplicación de calor local.^{75,116}

Otro método para reducir las lesiones es el **tratamiento dilucional**. Éste consiste en infiltrar un líquido que pueda diluir la concentración del fármaco extravasado en el mismo lugar de la punción. Se basa en la premisa de que la dilución del fármaco producirá menor citotoxicidad. En un artículo de Park et al. presentan un estudio sobre el efecto de 0,6 ml de volumen de contraste hiperosmolar en ratas en el que comprueban que la infiltración de 0,3 ml de agua destilada no produce beneficios en la aparición de lesiones mientras que la infiltración de 0,3 ml de suero salino reducía el daño tisular.¹²² Aunque pueda parecer un resultado favorable la necesidad de infundir la mitad de volumen para la dilución puede ser en algunos casos problemática, sobre todo en casos en los que la extravasación producida sea de gran volumen (por encima de 100 cc). La infiltración de suero en esos casos podría aumentar el riesgo de sufrir lesiones por el efecto volumen por lo que no suele llevarse a la práctica como tratamiento de la extravasación.

En 2017 Onesti MG et al. publican un artículo en el cual refieren que la infiltración de suero ayuda a reducir la gravedad de las lesiones producidas en la extravasación de citostáticos. Sin embargo la infiltración no sólo se realiza de manera puntual tras la extravasación si no que presentan un protocolo por el cual se hace una infiltración tres veces por semana (en los casos graves se realizaban 6 infiltraciones tres veces por semana). El volumen de suero infiltrado va en relación con la zona afectada (mano: 20–30 ml; antebrazo: 20–50 ml; fosa antecubital: 40–90 ml).¹²⁵

Una vez llevadas a cabo las medidas antiedema existen otras formas de tratamiento que pueden prevenir la aparición de lesiones como son la administración de antídotos locales o el tratamiento quirúrgico.

1.4.6.2. Antídotos frente a los efectos de la extravasación

Los antídotos son sustancias que pretender neutralizar o al menos reducir los efectos producidos por el fármaco extravasado en los tejidos blandos.

La búsqueda de antídotos para los agentes extravasados ha traído consigo una enorme cantidad de artículos que intentan encontrar por un lado el antídoto específico que funcione ante cada agente en particular y, por otro lado, descubrir un antídoto común a la mayor parte de las sustancias que son susceptibles de sufrir extravasación. Entre estos antídotos el más estudiado y empleado hasta la fecha es la hialuronidasa.

HIALURONIDASA

La hialuronidasa es una enzima que causa la despolimerización de ácidos polisacáridos tales como el ácido hialurónico y el condroitín sulfato, provocando una temporal disolución de la barrera intersticial. Esto favorece la distribución y la reabsorción de sustancias.¹⁶ Se comenzó a emplear en la década de los 50 como tratamiento tras la hipodermoclisis en niños deshidratados y en casos de infiltración local de anestesia.¹²⁶

En la literatura científica podemos encontrar múltiples trabajos que demuestran el efecto de la hialuronidasa en la prevención de lesiones producidas por la extravasación de diferentes sustancias como la nafcilina, la dextrosa,¹²⁷ las sales de potasio, los medios de contraste hiperosmolares,⁹⁰ el bicarbonato sódico, la aminofilina, el cloranfenicol, la nutrición parenteral y, además, en la extravasación de sales de calcio. En el caso de los quimioterápicos se ha demostrado su eficacia en la extravasación de vinblastina, vincristina⁷⁰ y paclitaxel¹²⁸. También se han publicado casos de su efecto beneficioso en la extravasación de fenitoína y manitol.⁷⁰ Por otro lado se ha demostrado la ineficacia de la hialuronidasa en la extravasación de

doxorrubicina¹²⁹ y no se ha demostrado que aporte beneficios en la extravasación de medios de contraste no hiperosmolares.⁹⁰

Hay estudios publicados en los que se evidencia el efecto beneficioso de la hialuronidasa en la supervivencia de colgajos cutáneos así como en la reducción de necrosis miocárdica tras un infarto. Se ha sugerido que dicho beneficio puede deberse al aumento del aporte de nutrientes y a la reducción de los productos de desecho del metabolismo celular. Por lo tanto es posible que el efecto beneficioso de la hialuronidasa no sólo se deba al aumento de la capacidad de reabsorción de sustancias si no también a la reducción del daño celular.¹³⁰

Tras su infusión el edema se resuelve en unos 15-30 minutos. Puede infiltrarse incluso a través del catéter de la extravasación. Es más eficaz en zonas con poco tejido conectivo y en personas mayores el efecto es menor debido a la menor elasticidad cutánea.

La hialuronidasa se comercializa como un polvo liofilizado en ampollas de 1500 UI. Para su reconstrucción se diluye el contenido de la ampolla en 1 ml de agua destilada o de suero salino. Una vez diluido se realiza una nueva dilución 1:10 (0,1 ml de la dilución anterior en 0,9 ml de suero salino). Con esta nueva dilución se realizan cinco infiltraciones de 0,2 ml alrededor de la zona afectada o incluso a través del catéter que provocó la extravasación.(16) La disolución inicial puede conservarse durante dos semanas manteniéndola por debajo de 30°C.¹³⁰

Los pacientes que han recibido altas dosis de salicilatos, corticosteroides, estrógenos o antihistamínicos pueden requerir mayores dosis de hialuronidasa debido a que estas sustancias contribuyen a la resistencia de la misma.

La purificación de la enzima ha reducido las reacciones alérgicas a menos del 1%. Los efectos adversos incluyen taquicardia, hipotensión, mareo, resfriado y náuseas. Otras reacciones descritas son la urticaria, el angioedema y las reacciones anafilácticas.⁸⁵

La infiltración de hialuronidasa debe llevarse a cabo durante la primera hora de la extravasación (a partir de la primera hora los efectos beneficiosos se reducen). Está contraindicada su infiltración en zonas con infección activa, colecciones purulentas o áreas cancerosas por el riesgo de diseminación de la enfermedad.^{16,130} También está contraindicada en la extravasación de sustancias vasoactivas porque difunde el efecto por los tejidos.¹⁶

DIMETILSULFÓXIDO

El dimetilsulfóxido (DMSO) es un disolvente organosulfurado que se emplea como antídoto para varias sustancias extravasadas. Se aplica de forma tópica, habitualmente como solución. Tiene la propiedad de aumentar la permeabilidad de la piel y facilitar la reabsorción de sustancias extravasadas. Además tiene la capacidad de reducir los radicales libres, lo cual previene el daño al ADN por oxidación. Todo ello reduce la aparición de necrosis tisular.

Puede administrarse junto a alfatocoferol (Vitamina E). La concentración oscila entre el 50-100% y se aplica de una a cuatro veces al día durante 2-14 días.^{129,131}

Se emplea sobre todo en la extravasación de quimioterápicos como la doxorubicina, epirubicina, mitomicina, mitoxantrone, cisplatino, carboplatino, ifosfamida y fluoruracilo.⁽⁷¹⁾ Se ha demostrado también en un estudio experimental en ratas su eficacia al prevenir la aparición de necrosis en extravasación de un agente antitumoral citotóxico llamado irofulven (MGI-114).¹³²

Los efectos adversos son la aparición de sensación de quemazón con urticaria y eritema durante la aplicación.

CORTICOIDES

Los corticosteroides pueden prevenir la necrosis en una extravasación mediante la infiltración local y/o la aplicación tópica. Su aplicación ayuda a reducir la inflamación aguda producida por los agentes extravasados lo cual disminuye el riesgo de sufrir daño tisular. El más empleado en la literatura es la hidrocortisona. Sin embargo no hay consenso claro en relación a su eficacia como antídoto local. Hay estudios experimentales en animales que demuestran su eficacia en la extravasación de doxorubicina.¹²⁹ Otros corticoides estudiados son la triamcinolona acetónido infiltrada subcutánea¹³³ y la betametasona de aplicación tópica¹³⁴, aunque tampoco hay protocolos específicos para su uso.

La administración del corticoide también se ha empleado por vía intravenosa para reducir los efectos de la extravasación de prometazina y como tratamiento de la calcificación distrófica sin causa aparente y la asociada a esclerodermia.^{16,135,136}

TIOSULFATO SÓDICO

El tiosulfato sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) es un compuesto inorgánico con un peso molecular de 248,13 g/mol en su forma pentahidratada. Se excreta sin metabolizar a través de la orina.⁵⁴

El tiosulfato sódico posee efecto vasodilatador al promover la generación de óxido nítrico endotelial y la producción de sulfuro de hidrógeno por parte de las células musculares lisas vasculares. Éste último además de vasodilatación produce efecto antiinflamatorio y analgésico.¹³⁷ Dicho efecto vasodilatador puede estar relacionado también con la disminución del dolor al mejorar el aporte sanguíneo a los nervios

periféricos afectados en los casos de calcificación.¹³⁸ Tiene además efecto antioxidante al favorecer la producción de glutatión.¹³⁷

Durante años se empleó como antidoto para la intoxicación aguda por cianuro y como un tratamiento tópico para el acné y la pitiriasis versicolor y más recientemente como un quimioprotector contra el carboplatino, el cisplatino y la mecloretamina.⁵⁴

La mecloretamina (conocida como mostaza nitrogenada o HN₂) es un quimioterápico vesicante que se une a los ácidos nucleicos. Se emplea sobre todo en linfomas. El tiosulfato sódico se empleó en un caso de infiltración intramuscular accidental de 30 mg de mecloretamina en el glúteo de un paciente de 55 años, a una dosis de 5 ml 1/6 molar. A pesar de la alta toxicidad local que produce la mecloretamina el paciente no presentó ningún signo local, por lo que se recomendó el tiosulfato sódico como antidoto en los casos de infiltración intramuscular accidental de mecloretamina.¹³⁹ Posteriormente se demostró su eficacia para reducir los efectos de la mecloretamina en un estudio experimental en ratones, evidenciando que las úlceras presentadas en el grupo con antidoto eran significativamente más pequeñas que en el grupo sin antidoto y en el grupo con suero salino.¹⁴⁰

El cisplatino se considera irritante, excepto en el caso de que se trate de una extravasación de gran volumen (> 20 ml) o de una solución concentrada (> 0,4 mg/ml) que puede llegar a causar necrosis tisular. Como tratamiento específico se recomendó teóricamente el tiosulfato sódico 1/6 molar pero no se ha descrito ningún caso con este tratamiento.⁶⁹

También se ha publicado el empleo de infiltración local de tiosulfato sódico en la extravasación de dacarbacina,⁶⁹ y su efecto protector para prevenir la ototoxicidad provocada por el carboplatino.¹⁴¹

Los efectos adversos descritos con la administración intravenosa de tiosulfato sódico (sobre todo en pacientes en diálisis) son náuseas, vómitos e hipernatremia. Se han documentado casos de alteraciones del equilibrio ácido-base con acidosis metabólica, sin significación clínica. La acidosis asociada con el tratamiento intravenoso con tiosulfato sódico suele ser moderada y sólo ocasionalmente requiere tratamiento mediante suplementos orales de bicarbonato sódico o un aumento en las concentraciones de bicarbonato durante la diálisis.³⁵

DEXRAZOXANO

El dexrazoxano es otro antídoto para prevenir las lesiones por extravasación de antraciclinas (como la doxorrubicina y la daunorrubicina) cuando se emplea en las primeras seis horas tras la extravasación. Se administra 3 días durante 1-2 horas por infusión intravenosa en una extremidad distinta a donde se produjo la extravasación con la siguiente pauta: 1000 mg/m² el día uno, 1000 mg/m² el día dos y 500 mg/m² el día tres.⁸⁷

FENTOLAMINA

La fentolamina es el antídoto de elección en la extravasación de sustancias vasoactivas, sobre todo norepinefrina y epinefrina. Produce un bloqueo competitivo de los receptores α -adrenérgicos lo cual reduce el efecto vasoconstrictor del fármaco extravasado. La administración debe llevarse a cabo en las primeras 12 horas.⁸⁷ La fentolamina también podría revertir el efecto del azul de metileno.¹⁶

OTROS ANTÍDOTOS

Otros antídotos empleados en la extravasación de agentes vasoactivos son la terbutalina (efecto β 2-agonista puro), la nitroglicerina tópica (sobre todo en extravasación de dobutamina), la papaverina y la procaína (en extravasación de norepinefrina).

La nitroglicerina tópica ha demostrado ser beneficiosa también en la extravasación de fenitoína y podría revertir el efecto del azul de metileno. La papaverina se ha empleado en la extravasación de prometazina.¹⁶

No hay estudios concluyentes referentes a antídotos tras la extravasación de vasopresina (el conivaptan es un antagonista de la vasopresina pero no ha demostrado su eficacia en la extravasación). Se pueden emplear fentolamina y terbutalina por su efecto vasodilatador, pero no actúan como antagonistas.

En 2017 Plum M et al. publican un protocolo sobre el manejo de los antídotos en la extravasación de sustancias vasoactivas en ausencia de fentolamina. En menores de dos años se recomienda aplicar nitroglicerina tópica y sólo en casos refractarios la terbutalina inyectable de manera local. En mayores de dos años se opta directamente por la terbutalina inyectable local conjuntamente a la aplicación de nitroglicerina tópica.¹⁴²

En relación con la extravasación de doxorrubicina, estudios experimentales en ratas demostraban la eficacia de la administración oral de dapsona¹⁴³ o la administración local de vitamina C¹⁴⁴ como antídotos para prevenir la aparición de lesiones.

1.4.6.3. Tratamiento quirúrgico de la extravasación

Hay que enfatizar en el hecho de que no todos los pacientes con extravasación requieren de tratamiento quirúrgico. Sólo entre el 11%-21% de todas las extravasaciones requieren cirugía. Sin embargo, si excluimos las sustancias irritantes y las lesiones que son sólo de menor o moderada gravedad, el porcentaje de lesiones graves que precisan de cirugía por presentar necrosis asciende al 50%.⁷⁴

Existe un intervalo de tiempo de actuación para llevar a cabo el tratamiento quirúrgico pasado el cual la cirugía no cambia la gravedad de la necrosis producida. En el caso de los agentes quimioterápicos vesicantes son 72 horas y en el caso de los contrastes radiográficos hiperosmolares son 6 horas. Para agentes con efecto vasopresor el intervalo oscila entre 4 y 6 horas.¹¹⁵

Hay diferentes técnicas quirúrgicas descritas que pueden llevarse a cabo para intentar retirar el líquido extravasado.

La liposucción mediante el uso de cánulas permite la retirada del fármaco extravasado al realizar la aspiración del líquido a través de una incisión realizada directamente sobre la zona afectada.¹⁴⁵

Otra forma de retirada del líquido es la técnica *flushout* descrita por Gault. Se realizan cuatro incisiones en la periferia de la zona afectada por la extravasación y a través de cada incisión se infiltra suero salino de manera que el líquido salga a través de los tres orificios restantes. En total se infiltran unos 500 cc. La infiltración se realiza mediante una cánula de infiltración para liposucción o usando una aguja de Veress (como las que se usan para insuflar el CO₂ en el abdomen durante la laparoscopia). En casos con poca grasa en el tejido subcutáneo (como en neonatos pretérmino), antes de la infiltración de suero se recomienda inyectar un vial de hialuronidasa en el tejido afectado para facilitar la difusión del líquido.¹⁴⁵

Se han publicado algunas variantes de la técnica original de Gault. Napoli et al. publicaron en 2005 una técnica de *flushout* en cuatro fases.¹⁴⁶ Primero se lleva a cabo una infiltración de anestésico local e hialuronidasa en la zona de la extravasación. Después se hacen de 8 a 10 incisiones sobre la piel afectada, tras lo cual se realiza una primera aspiración con cánulas de liposucción. Posteriormente se

lleva a cabo una nueva infiltración, esta vez con suero salino (500-3000 cc), y una segunda aspiración.

Steiert A et al. publican en 2011⁹⁴ otra variante por la cual hacen una única incisión a 10 cm de distancia de la zona de la extravasación y realizan una infiltración tumescente de la zona afectada con suero salino. Después de 15 minutos se aspira el contenido a través de la incisión con una cánula. La razón de realizar la incisión fuera de la zona afectada es para no dañar una piel que ya de por sí sufrirá lesiones por la extravasación.

La técnica de Gault ha demostrado ser eficaz para prevenir la aparición de lesiones en extravasación de distintas sustancias como los contrastes yodados¹⁴⁷, los quimioterápicos, la solución de dextrosa, la nutrición parenteral, las soluciones de calcio, potasio y bicarbonato, entre otras.^{113,145}

Por suerte, la mayor parte de las extravasaciones no se asocian a complicaciones por lo que el tratamiento quirúrgico agresivo queda relegado a los casos más graves. Por lo general está indicado llevar a cabo tratamiento quirúrgico urgente en aquellos casos en los que exista sospecha de síndrome compartimental. Sospecharemos síndrome compartimental explorando las “seis Ps”: dolor (en inglés *pain*), palidez, parestesias, pérdida de pulso, presión y parálisis. Otra forma de controlar si se produce un síndrome compartimental es medir la presión del compartimento (en general presiones mayores de 30 mmHg deben alertarnos).¹⁶ El tratamiento en estos casos consiste en reducir la presión que deberá llevarse a cabo durante las primeras 12 horas.⁸⁷ Bajo anestesia general o regional se realiza una incisión en la piel de la zona afectada hasta exponer la fascia muscular. Si la extravasación se ha producido íntegramente en el plano subcutáneo la apertura de la piel permite liberar toda la tensión acumulada y no es preciso hacer nada más. En el caso de que se identifique tensión subfascial

sospecharemos que existe líquido dentro del compartimento muscular por lo que efectuaremos una incisión de la fascia (fasciotomía) para liberar la tensión.

1.4.6.4. Tratamiento de las lesiones asociadas a la extravasación

Una vez se ha instaurado la extravasación y se han aplicado las medidas inmediatas pertinentes el seguimiento del paciente debe ser riguroso. En general se recomienda la vigilancia por personal sanitario durante las primeras 2-4 horas para valorar que no se produzca progresión de las lesiones.⁸⁴ Si tras ese tiempo no han aparecido signos de complicaciones el paciente puede ser seguido de manera ambulatoria, recomendando la reevaluación diaria o cada 2 días durante la primera semana y después semanalmente hasta la resolución de los síntomas. Si los síntomas no mejoran es recomendable derivar al paciente para valoración por Cirugía Plástica.¹⁴⁸

Por lo general, durante los primeros días se puede producir un incremento de la inflamación inicial, con aumento del edema y el dolor. Finalmente, después de varios días o semanas pueden aparecer ampollas e incluso necrosis.

El manejo de las ampollas es similar al producido en otro contexto distinto. Se recomienda desbridar las ampollas y aplicar una cura local en función del estado de la lesión. Si es posible se aplicará una crema antibacteriana para prevenir la infección (la sulfadiazina argéntica es muy empleada en estos casos).⁷⁰

En casos muy graves en los que pueda existir necrosis de tejidos deberá realizarse un desbridamiento del tejido afectado y cobertura con injertos de piel y/o colgajos. Se han publicado casos de extravasación en niños en los que se realizó desbridamiento de la necrosis cutánea y cobertura empleando una malla de dermis artificial y posterior injerto de piel, con buenos resultados estéticos.¹⁴⁹ En algunos casos graves descritos en la literatura fue preciso llevar a cabo la amputación del miembro afectado.⁷⁰

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1. REVISIÓN DE LOS CASOS PUBLICADOS

Numerosas publicaciones en la literatura informan de los efectos causados en los tejidos blandos por la extravasación de una sustancia. En el caso de la extravasación de gluconato cálcico la mayoría de los artículos publicados presentan casos clínicos aislados, y como resultado muy pocas publicaciones reflejan series que permitirían un análisis epidemiológico de este proceso. Dado que la extravasación de gluconato cálcico es un proceso poco frecuente es difícil realizar estudios epidemiológicos en un solo centro, por lo que se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para recoger todos los casos de extravasación de calcio publicados en la literatura científica. El objetivo es poder aportar un análisis epidemiológico en profundidad relacionado con la extravasación de gluconato cálcico en la práctica clínica. Además, se han incluido algunos casos de extravasación de gluconato cálcico acontecidos en nuestro centro para ejemplificar este proceso. Los resultados del referido trabajo fueron publicados en la revista *Annals of Plastic Surgery* en noviembre de 2017 (Q3) (Anexo I).

2.2. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATONES

Tras realizar el estudio epidemiológico mediante la revisión de los casos publicados en la literatura queda demostrado que se trata de un problema real y que las lesiones asociadas a la extravasación de gluconato cálcico son graves en algunos casos. Sin embargo hay muy pocos artículos publicados relacionados con el uso de antídotos en extravasación de gluconato cálcico y ninguno demuestra la eficacia de algún antídoto aplicable en la práctica clínica. Por ese motivo se llevó a cabo un estudio experimental en ratones en el que se comparaba la eficacia de varios posibles antídotos que pudieran prevenir la aparición de lesiones tras la extravasación de gluconato cálcico. Dicho estudio fue publicado en la revista *Plastic and Reconstructive Surgery* en septiembre de 2018 (Q1) (Anexo II).

3. REVISIÓN DE LOS CASOS PUBLICADOS

Trabajo publicado en *Annals of Plastic Surgery* en noviembre de 2017 (Anexo I):

Pacheco Compañía FJ, Midón Míguez J, De Toro Santos FJ. Lesions associated with calcium gluconate extravasation: presentation of five clinical cases and analysis of cases published.

Annals of Plastic Surgery. 2017 Nov; 79 (5): 444-9. DOI:10.1097/SAP.0000000000001110.

3.1. METODOLOGÍA

Para la revisión de la literatura se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed usando los siguientes términos: “calcium”AND”extravasation”.

Los criterios de inclusión de artículos fueron los siguientes:

- Artículos que se refieren a la aparición de lesiones secundarias a la extravasación de calcio en cualquiera de sus formas.
- Artículos que aparecen en las bibliografías de cualquiera de los artículos seleccionados y que cumplan con la premisa previa mencionada, aunque no aparecieron en los resultados de la búsqueda original.

Se excluyeron los artículos y casos clínicos que cumplan los siguientes criterios:

- Aquellos en los que no se haya aportado información alguna que demuestre que la lesión fue causada por la extravasación de calcio.
- Aquellos en los que la vía de administración no fue intravenosa (por ejemplo, se excluyeron casos de inyecciones intramusculares de calcio).
- Aquellos en los que no se proporcionó información de al menos la mitad de las variables estudiadas.

Las variables recogidas fueron la edad y el sexo del paciente, la localización de las lesiones, el tipo de calcio utilizado, la dosis de calcio, las lesiones presentadas y su evolución, el tratamiento, el diagnóstico histopatológico y el diagnóstico mediante pruebas de imagen. Todos los casos recogidos en los artículos revisados aparecen detallados en el Anexo III.

El análisis de los datos se realizó con los siguientes programas: Microsoft Excel ® (versión 14.5.3) y SPSS ® (Versión 21.0).

3.2. RESULTADOS

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión se recopilaron 37 artículos, con un total de 60 casos. Estos artículos habían sido publicados entre 1975 y 2016. La proporción de mujeres y hombres fue de 1,26:1 (56% mujeres). Los pacientes se clasificaron por edad: 33 neonatos (55%) (0-1 mes), 8 lactantes (13%) (2-24 meses), 3 niños en edad pre-escolar (5%) (2-6 años), 4 niños en edad escolar (7%) (7-12 años) y 12 adultos (20%) (mayores de 18 años). La edad promedio de los neonatos fue de 8 días (mediana 4). El 70% de los neonatos tenían entre 0 y 7 días de edad.

La localización más habitual de las lesiones fue en el dorso de la mano y/o en la muñeca (42%), seguida por el miembro superior (20%) y la extremidad inferior (18%). El tipo de calcio implicado en la extravasación fue gluconato cálcico en el 70% de los casos. El segundo más frecuente fue el cloruro de calcio en el 17% de los casos. El volumen medio de calcio infiltrado fue de 19,2 cc (mediana 4,9 cc). Los dos signos más frecuentes fueron la aparición de eritema (65%) y el hinchazón o edema (48%), seguidos de la aparición de necrosis cutánea (47%), piel indurada (33%) y placas amarillentas o pápulas blanquecinas (33%) (Tabla 7).

Con respecto al tratamiento proporcionado, la mitad de los pacientes fueron tratados de forma conservadora mediante curas locales o simplemente mediante observación. En cuanto a la aplicación de frío o calor, en 10 casos (17%) se aplicó frío local^{79,150} y sólo en 4 (7%) calor local^{42,138,151,152}. Se aplicó crema antibiótica en 5 casos (8%)^{153,154} y tratamiento antibiótico sistémico en 9 casos (15%).^{42,138,150,154–158} En 2 casos (3%) se administró un corticosteroide tópico^{34,159} y en un solo caso (2%) tratamiento sistémico con corticosteroides¹⁶⁰. El 50% de los pacientes requirieron cirugía (en el 13% de los casos se realizaron injertos de piel) (Tabla 7).^{161–165} Una de las series publicadas presentó 9 casos en los que se realizó el desbridamiento

mediante la terapia de agua a presión (Versajet ® Smith y Nephew Inc., St. Laurent, Quebec).⁷⁹ En un caso, se administró tiosulfato de sodio intravenoso (10 g/dosis) tres veces por semana durante tres meses.¹³⁸

Tabla 7: Signos presentados, localización de las lesiones y tratamientos registrados en los artículos revisados de casos de extravasación de calcio.

	N	%
SIGNOS		
Piel indurada	20	33%
Nódulo/tumor	13	22%
Eritema	39	65%
Amorotado	5	8%
Edema/inflamación	29	48%
Placas/pápulas	20	33%
Ampollas	12	20%
Úlceras	15	25%
Escara/Necrosis	28	47%
LOCALIZACIÓN		
Cuero cabelludo	7	12%
Miembro superior	12	20%
Mano/muñeca	25	42%
Miembro inferior/glúteos	11	18%
Pie/tobillo	8	13%
Tórax/espalda	0	0%
Abdomen	0	0%
TRATAMIENTO		
CONSERVADOR		
Frío local	10	17%
Calor local	4	7%
Antibiótico tópico	5	8%
Antibiótico sistémico	9	15%
Corticoide tópico	2	3%
Corticoide sistémico	1	2%
QUIRÚRGICO		
Desbridamiento	21	35%
Desbridamiento e injerto	8	13%
Fasciotomía	1	2%

Los datos recogidos muestran que el tratamiento quirúrgico se relacionó de manera estadísticamente significativa con los casos de necrosis cutánea (chi cuadrado, $p < 0,001$) pero no con los casos de infección (Test de Fisher, $p = 1$). Se diseñó un cronograma para evaluar la evolución de las lesiones con el tiempo. Hemos encontrado que el eritema y la inflamación aparecen, sobre todo, durante los primeros siete días. Los nódulos y los tumores surgen entre siete y treinta días. Durante las primeras cuatro semanas se producen pápulas y placas blanquecinas o amarillentas. La necrosis se produce durante las primeras tres semanas. En sólo tres casos se encontraron signos de infección de partes blandas (dos episodios de celulitis y uno de drenaje purulento).^{150,154,166} Lo que sí parece claro es que se produce una recuperación completa en la mayoría de los casos (63% de los casos en los que se refleja el tiempo de curación) en un período de entre 3 y 6 meses.

En 11 de los artículos (30%) se describe el estudio histopatológico realizado.^{32,36,38,138,150,151,160,167–169} La tinción utilizada sólo se informa en 5 de los artículos. En los 5 artículos se utilizó tinción de H&E. En 4 artículos se empleó también tinción de Von Kossa^{32,38,151,167} y en 2 artículos tinción rojo de alizarina^{32,169}. En un artículo se informó que se utilizó tinción de Giemsa¹⁵¹, y se realizó un estudio inmunohistoquímico en un solo caso³². El hallazgo histológico más frecuente fue la presencia de depósitos de calcio, en 9 artículos (82%), la mayoría de ellos en la dermis. En dos artículos se especifica que los depósitos ocurrieron en la dermis papilar, y en otros dos en la dermis reticular. Sólo en un caso se observó que el calcio afectó a los vasos sanguíneos. Otros hallazgos histológicos incluyeron la presencia de necrosis (4 artículos), infiltración de linfocitos (3 artículos) y granulomas (2 artículos). La mayoría de los hallazgos histológicos se localizaban en la dermis (7 artículos) (Tabla 8).

Tabla 8: Hallazgos histopatológicos y la localización en las distintas capas de los tejidos blandos tras la extravasación de calcio.(N/D: No hay datos)

	CALCIO	NECROSIS	GRANULOMAS	NEUTRÓFILOS	LINFOCITOS	EOSINÓFILOS	HISTIOCITOS
EPIDERMIS	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
DERMIS	8 (73%)	1 (9%)	1 (9%)	1 (9%)	2 (18%)	1 (9%)	1 (9%)
SUBCUTÁNEO	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)
FASCIA/ MÚSCULO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VASCULAR	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
N/D	0 (0%)	1 (9%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
TOTAL	9 (82%)	4 (36%)	2 (18%)	1 (9%)	3 (27%)	1 (9%)	2 (18%)

En 29 de los casos publicados se realizó un estudio de imagen de la zona afectada.^{38,42,43,138,150–153,155–157,163,166–177} En 27 casos se llevó a cabo una radiografía simple, en un caso un escáner de galio¹⁷⁴ y en otro un estudio radiográfico con mamógrafo de una biopsia cutánea¹⁵¹. En tres casos se realizó una gammagrafía con Tecnecio-99m (en uno de estos casos se hizo también una ecografía). En los tres casos en los que se realizó una gammagrafía con Tecnecio-99m^{156,157,175}, se sospechó que podría haber osteomielitis, aunque se descartó posteriormente. Sin embargo, en otro caso, la extravasación de gluconato cálcico ocultó una osteomielitis que no había sido diagnosticada inicialmente.¹⁵⁸ La mayoría de las radiografías que presentaban depósitos de calcio se habían realizado a las 3-4 semanas, aunque en un caso la radiografía mostró depósitos a los cuatro días después de la aparición del eritema y la inflamación. De acuerdo con la clasificación de Lee¹⁷⁸ (Tabla 9), los hallazgos radiológicos mostraron un patrón de calcificación tipo 1 en 13 casos (50%), tipo 2 en 11 casos (42%) y tipo 3 en 2 casos (8%).

Tabla 9: Clasificación de Lee para los hallazgos radiográficos tras la extravasación de calcio.¹⁷⁸

Patrón	Hallazgos radiográficos
1	La calcificación se visualiza cerca del sitio de la inyección como una masa amorfa.
2	La calcificación aparece de manera difusa en placas subcutáneas.
3	Aparece calcificación vascular y/o perivascular.

3.3. DISCUSIÓN

Berger et al. en 1974⁴², Yosowitz P et al. en 1975¹⁶¹ y Roberts JR en 1977¹⁵² publicaron las primeras series de casos de calcificación de tejidos blandos asociados con la extravasación de gluconato de calcio. Goldminz et al.¹⁵¹ publicaron en 1988 un estudio que informó de una incidencia del 8% de complicaciones después de las inyecciones de gluconato cálcico en bebés prematuros. Según la literatura revisada, las lesiones post-extravasación observadas son edema, eritema y endurecimiento de la piel. Después de 7-15 días aparecen placas de color blanquecino o amarillo, lo que puede conducir a necrosis cutánea.^{160,168} En nuestra revisión bibliográfica hemos visto que el edema y el eritema aparecen en una etapa temprana, durante los primeros siete días, mientras que las placas y la necrosis suelen aparecer en las áreas afectadas durante las primeras tres semanas.

Los parámetros histológicos son difíciles de analizar, ya que sólo en el 30% de los casos se realizaron biopsias de las lesiones. La presencia de depósitos de calcio sólo se confirmó en 9 casos, lo que limita la precisión del diagnóstico de calcinosis cutis después de la extravasación. En cualquier caso, el eritema, el edema, las placas y la necrosis son signos explorados físicamente, y por lo tanto consideramos que el análisis histológico de las lesiones no es necesario para su correcto manejo.

Las radiografías iniciales son de poca ayuda ya que las soluciones de calcio son radiolucientes,¹⁵¹ y las manifestaciones radiográficas aparecen a las 1-3 semanas. Las lesiones se resuelven a los 2-6 meses^{150,153}, un resultado similar al obtenido en nuestra revisión. Las calcificaciones aparecen en las pruebas de imagen entre la primera y la tercera semana de extravasación y desaparecen entre 8 y 12 semanas más tarde.

No existe consenso claro sobre el manejo de las lesiones producidas por la extravasación de calcio. Al revisar los casos publicados hemos visto que la mitad de los pacientes fueron manejados de manera conservadora, mientras que la otra mitad requirió cirugía. El tratamiento conservador varía, y en la mayoría de los casos publicados no se especifica, aunque los casos donde el frío local se aplica como tratamiento inicial (17%) son más numerosos que aquellos donde se aplica calor local (7%). La relación entre los síntomas presentados y el tratamiento elegido muestra que el tratamiento quirúrgico está relacionado con la presencia de necrosis cutánea.

Como limitación del estudio hay que tener en cuenta que dado que el período de tiempo durante el cual se publicaron los artículos recopilados fue de alrededor de 40 años, la recopilación de datos carece de uniformidad, y algunas variables fueron recogidas en sólo unos pocos casos (como la cantidad de calcio infiltrado, especificada en sólo 14 casos, y el tiempo total de cicatrización, especificado en sólo 11 casos).

3.4. CONCLUSIONES

La extravasación de gluconato de calcio es un fenómeno infrecuente, pero asociado con lesiones graves en la piel y tejidos blandos, que afecta principalmente a los neonatos. A pesar de que las lesiones producidas son generalmente tratadas de manera conservadora, la realidad es que carecemos de protocolos de acción específicos para prevenir la aparición de lesiones en estos casos, y por lo tanto el enfoque adecuado es aplicar medidas antiedema (elevar el miembro afectado y aplicar frío local). En los casos en los que la evolución no fue favorable se llevó a cabo cirugía.

3.5. CASOS CLÍNICOS EN NUESTRO CENTRO

CASO 1

Recién nacido de 34 semanas de gestación que a la semana de vida presenta hipocalcemia que precisó tratamiento intravenoso con gluconato cálcico al 10%. Tras sufrir extravasación del gluconato cálcico en el dorso de la mano derecha el paciente presenta eritema y tumefacción, con buena movilidad y coloración de los dedos. Se aplicó hidrocortisona tópica con mejoría parcial de la tumefacción. Dos semanas más tarde fue dado de alta hospitalaria. Un semana después (tres semanas tras la extravasación) se objetivó un aumento del eritema, calor local y edema, con leve sufrimiento cutáneo. Así mismo aparecieron algunas ampollas en el dorso de la mano (Figura 10). El paciente ingresó de nuevo para tratamiento antibiótico intravenoso. Se llevó a cabo el drenaje de las ampollas en el dorso de la mano evidenciando contenido cálcico. Cuatro meses tras la extravasación la curación es completa.



Figura 10: Extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la mano. El paciente presenta lesiones ampollosas con contenido de calcio. (Imagen publicada en *Annals of Plastic Surgery*¹⁷⁹).

CASO 2

Niño de 7 meses de edad que fue intervenido por hiperinsulinismo con síndrome emético asociado. Durante su ingreso precisa tratamiento intravenoso con gluconato cálcico, presentando extravasación a nivel del dorso del pie izquierdo. A los tres días de la extravasación aparecieron dos pequeñas escaras en la región dorso-lateral del pie que se trataron de manera conservadora (Figura 11). El paciente fue trasladado a otro centro por lo que no pudimos seguir su evolución.



Figura 11: Extravasación de gluconato cálcico en el dorso del pie. Se observan dos escaras necróticas en el borde externo del pie. (Imagen publicada en *Annals of Plastic Surgery*¹⁷⁹).

CASO 3

Mujer de 70 años que ingresa en el hospital por cuadro de hiperpotasemia en el contexto de insuficiencia renal reagudizada. Durante el ingreso se llevó a cabo la administración de gluconato cálcico intravenoso. A las 24 horas se observa que el dorso de la mano presenta edema, eritema y calor local, por lo que se sospecha que se produjo la extravasación del gluconato cálcico. Se realizaron curas con agua de Burow y elevación de la mano afectada. A la semana las lesiones empeoran por lo que se inicia tratamiento con sulfadiazina argéntica. Nueve días tras la extravasación aparece una escara necrótica en el dorso de la mano y dolor importante. Un mes tras la extravasación se llevó a cabo el desbridamiento de la lesión e injerto de piel parcial. La evolución del injerto fue favorable por lo que la paciente fue dada de alta dos semanas más tarde. A los tres meses la curación era completa (Figura 12).



Figura 12: Extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la mano. *Imagen izquierda:* La extravasación provocó necrosis que precisó desbridamiento. *Imagen derecha:* Resultado a los tres meses de realizar un injerto de piel. (Imágenes cedidas por el Dr. José Midón Míguez, publicadas en *Annals of Plastic Surgery*¹⁷⁹).

CASO 4

Recién nacida de 40 semanas de gestación que a los tres días de vida sufre extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la muñeca derecha. Presenta eritema, edema local y una lesión ampollosa. Se inician curas con sulfadiazina argéntica y se administra antibioterapia con ceftriaxona y gentamicina intramuscular. A los siete días presenta una placa blanquecina en el dorso de la muñeca. Una semana más tarde la paciente presenta una escara necrótica en la zona afectada. Tres semanas tras la extravasación se llevó a cabo desbridamiento de la necrosis e injerto de piel parcial. A los tres meses la curación es completa (Figura 13).



Figura 13: Extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la muñeca. *Imagen izquierda:* Necrosis cutánea provocada por la extravasación. *Imagen derecha:* Tres meses tras realizar un injerto de piel la curación es completa. (Imágenes cedidas por el Dr. José Midón Míguez, publicadas en *Annals of Plastic Surgery*¹⁷⁹).

CASO 5

Niño de tres meses de vida (31 semanas de gestación) que precisa de cirugía cardíaca por estenosis bilateral de venas pulmonares. Durante su ingreso en la UCI pediátrica recibe tratamiento intravenoso con gluconato cálcico, sufriendo extravasación a nivel del maléolo externo del tobillo derecho. A los cuatro días el paciente presenta escara necrótica de 4x2 cm. Se llevaron a cabo curas con sulfadiazina argéntica. A las dos semanas se realizó desbridamiento de la escara e injerto de piel parcial (Figura 14). Un mes más tarde el niño falleció como consecuencia de las complicaciones asociadas a la cardiopatía congénita.



Figura 14: Extravasación de gluconato cálcico en maléolo externo del tobillo derecho. *Imagen izquierda:* Escara necrótica en maléolo externo. *Imagen derecha:* Resultado inmediato tras el injerto de piel parcial. (Imágenes cedidas por el Dr. José Midón Míguez, publicadas en *Annals of Plastic Surgery* ¹⁷⁹).

CASO 6

Niña de siete días de edad que ingresa en la UCI pediátrica por presentar cuadro de sepsis tras ser intervenida de cirugía abdominal de urgencia a las 24 horas de nacer.

Durante su estancia en UCI se produjo la extravasación de gluconato cálcico en el dorso de la mano derecha. A los tres días presenta escara necrótica en la zona de la extravasación (Figura 15). Se llevó a cabo tratamiento conservador mediante curas locales con sulfadiazina argéntica. Presentó evolución favorable, con curación completa de la lesión en cuatro semanas.



Figura 15: Escara necrótica en el dorso de la mano secundaria a extravasación de gluconato cálcico.

4. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATONES

Trabajo publicado en *Plastic and Reconstructive Surgery* en septiembre de 2018 (Anexo II):

Pacheco Compañía FJ, Midón Míguez J, De Toro Santos FJ, Centeno Cortés A, López San Martín P, Yebra-Pimentel Vilar MT, Mosquera Osés JJ. The Use of Antidotes for Calcium Gluconate Extravasation: An Experimental Study in Mice. Plast Reconstr Surg. 2018 Sep; 142 (3): 699-707. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004640.

4.1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio experimental en ratones es comprobar la eficacia como antídoto de ciertas sustancias en la prevención de la aparición de lesión tisular y/o de la aparición de depósitos de calcio ante la extravasación de gluconato cálcico empleando un modelo experimental en ratón.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Valorar el efecto de la extravasación de gluconato cálcico en la piel y partes blandas del ratón de experimentación a la hora de producir lesiones cutáneas objetivables (como la aparición de necrosis cutánea y los depósitos de calcio).
- 2- Comprobar el volumen de gluconato cálcico extravasado y el intervalo de tiempo que debe transcurrir para que se produzcan depósitos de calcio en los tejidos del ratón.
- 3- Buscar posibles efectos adversos de los antídotos empleados en el estudio en los tejidos del ratón de experimentación.
- 4- Comprobar los hallazgos histológicos producidos en los tejidos blandos, analizando los efectos del calcio en las distintas capas de la piel, el tejido subcutáneo y el tejido muscular.
- 5- Valorar los patrones radiográficos que se producen al precipitar el calcio en los tejidos blandos del ratón y establecer una clasificación según los hallazgos encontrados.

4. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATONES

4.2. METODOLOGÍA

4.2.1. Modelo de experimentación animal

La extravasación de gluconato cálcico es un proceso poco frecuente en el ámbito sanitario. Por lo tanto no es posible llevar a cabo un ensayo clínico en humanos para comprobar la eficacia de antídotos sin provocar de manera intencionada la propia extravasación en pacientes voluntarios.

Por otro lado, para completar los objetivos propuestos era necesario realizar un estudio intervencionista que precisaba del desarrollo de pruebas diagnósticas como la toma de biopsias de piel, tejido subcutáneo y músculo y la realización de pruebas de imagen. Por dichos motivos era indispensable realizar un modelo de experimentación animal para cumplir con nuestro objetivos.

Se eligió el ratón como animal de experimentación por su fácil manejo a la hora de realizar las pruebas precisadas. Su piel presenta ciertas diferencias histológicas con respecto a la piel humana (Ver *“Diferencias con los tejidos blandos en el ratón”* en la página 7) pero nos permite comprobar de manera adecuada los efectos del calcio en los tejidos blandos.

Los ratones elegidos son de la especie *Mus musculus* cepa BALB/c. Todos eran machos de aproximadamente 13 semanas de vida (84-96 días, media 90,82 días) en el momento de inicio del estudio en cada caso.

Todos los procedimientos se han llevado a cabo siguiendo la normativa de experimentación animal vigente (*Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos*) y bajo la aprobación y supervisión del Comité de Ética de Experimentación Animal del Centro de Xestión Integrada de A Coruña (Código de aprobación y fecha del acta de reunión: 15002/2015/15, 10/07/2015) (Anexo IV).

La parte experimental del estudio se desarrolló por completo en las instalaciones del Centro Tecnológico de Formación de la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña.

4.2.2. Sustancias empleadas

Se emplearon las siguientes sustancias y dosis en cada caso:

- Gluconato cálcico monohidrato 10% 4,6 mEq de calcio por cada 10 ml¹⁴ (Suplecal Mini-Plasco ®; B Braun Medical SA, Barcelona).

Tabla 10: Concentración de las sustancias contenidas en la ampolla de gluconato cálcico.

Contenido por 1 ml	
Gluconato de calcio monohidrato	94,00 mg
(equivalente de Gluconato de calcio)	(89,10 mg)
Sacarato de calcio tetrahidrato	5,00 mg
Contenido total de calcio	0,23 mmol 0,46 mEq
Osmolaridad Teórica	660 mOsm/l
pH	5,5-7,5

- Triamcinolona acetónido 40mg/ml,¹⁸⁰ (Trigon depot ®; Bristol-Myers Squibb, S.A, Madrid) en disolución con agua para diluciones para obtener 0,5 mg/kg de peso (0,0004 cc en 0,9996 cc de agua), dosis recomendada para la infiltración subcutánea de corticoides en ratones.

Tabla 11: Concentración de las sustancias contenidas en la ampolla de triamcinolona acetónido.

Contenido por 1 ml	
Triamcinolona acetónido	40 mg
Alcohol bencílico	9,9 mg
Sodio	3,3 mg

- Tiosulfato sódico 25% (Fórmula magistral).
- Hialuronidasa 1500 UI/ml (de origen ovino) (Hyalase ®; Wockhardt Ltd, Wrexham, Reino Unido), en disolución en 1 ml de suero salino (en cada animal se infiltran 150 UI).
- Suero salino NaCl 0,9% (B Braun Medical SA, Barcelona).¹⁸¹

4.2.3. Grupos de estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 89 ratones. Los animales se clasificaron en grupos en función de las sustancias infiltradas. Se aplicó un código en cada ratón formado por un número, una letra y un número.

- El primer número indica el grupo:
 - Grupo 1: Se infiltró gluconato cálcico.
 - Grupo 2: No se infiltró gluconato cálcico.
- La letra indica el subgrupo, según el antídoto infiltrado
 - A: Hialuronidasa.
 - B: Triamcinolona acetónido.
 - C: Tiosulfato sódico.
 - D: Suero salino.
 - E: Sin antídoto.
- El segundo número identifica a cada ratón dentro del grupo.

Grupo 1^a

- 15 ratones en los que se infiltraba gluconato cálcico y 5 minutos después se infiltraba la hialuronidasa.

Grupo 2^a

- 2 ratones en los que se infiltraba la hialuronidasa.

Grupo 1B

- 6 ratones en los que se infiltraba gluconato cálcico y 5 minutos después se infiltraba la triamcinolona acetónido.

Grupo 2B

- 2 ratones en los que se infiltraba triamcinolona acetónido.

Grupo 1C

- 15 ratones en los que se infiltraba gluconato cálcico y 5 minutos después se infiltraba tiosulfato sódico.

Grupo 2C

- 2 ratones en los que se infiltraba tiosulfato sódico.

Grupo 1D

- 15 ratones en los que se infiltraba gluconato cálcico y 5 minutos después se infiltraba suero salino fisiológico.

Grupo 2D

- 2 ratones en los que se infiltraba suero salino fisiológico.

Grupo 1E

- 27 ratones en los que se infiltraba gluconato cálcico

Exclusiones

- 2 ratones fueron sacrificados por superar el nivel máximo permitido de sufrimiento según el protocolo aprobado por el comité de ética.
- 1 ratón que fallece a causa de lesiones provocadas por un ratón de su misma jaula.

Los animales se mantenían en cubetas para estabulación donde se les proporcionaba agua y pellets para alimentación de roedores (máximo tres ratones por cubeta).

A las cubetas se les añadía un sustrato en el suelo con serrín y se dejaban tubos de cartón y tiras de papel para mejorar la satisfacción de los animales.

4.2.4. Anestesia, técnicas invasivas y eutanasia

MATERIAL EMPLEADO EN LAS INTERVENCIONES

- Sistema para anestesia inhalatoria.
- Máquina rasuradora de pelo eléctrica.
- Jeringas de 1 cc.
- Agujas para infiltración de 29 G.
- Tijera de iris.
- Pinza de Adson.
- Hoja de bisturí del número 15.
- Pie de rey (calibre) (Figura 16).
- Microscopio óptico con cámara para captura de imagen (Figura 17).



Figura 16: Pie de rey. Empleado para medir las lesiones en los animales.

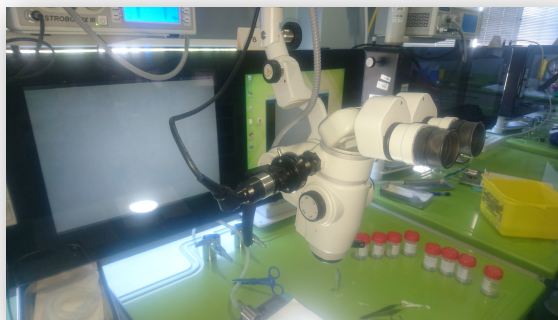


Figura 17: Microscopio óptico y sistema de captura de imagen.

TÉCNICA ANESTÉSICA

Para evitar el sufrimiento del animal todos los procedimientos invasivos se llevaron a cabo con el animal bajo los efectos de anestesia inhalatoria. Dichos procedimientos son:

- El rasurado del animal.
- La inyección de sustancias en el tejido subcutáneo.
- El marcado del animal.

La toma de biopsia se llevó a cabo en el animal tras ser sacrificado por lo que no era preciso volver a anestesiario.

La inducción anestésica se lleva a cabo en cámara de inducción con O₂ a 1 lpm y el sevoflurano al 5%. Una vez inducida la anestesia se pasa el animal a la mesa de cirugía, donde se mantiene el flujo anestésico con O₂ a 1 lpm y el sevoflurano al 2% (Figura 18). Antes de despertar al animal se realizaba una infiltración de 0,05 mg/Kg de Buprenorfina como analgesia post-operatoria.



Figura 18: Colocación del ratón en la mesa de intervención. La cabeza se introduce en el dispositivo que suministra el sevoflurano y el oxígeno. Presenta el dorso rasurado y pintado con betadine.

TÉCNICA DE INFILTRACIÓN DE SUSTANCIAS

El ratón se anestesia según la técnica descrita en el apartado anterior. Una vez bajo los efectos de la anestesia inhalatoria se rasura con una máquina de afeitar eléctrica el lomo del animal. El rasurado se realiza en el lado derecho excepto en los casos en los que el animal presente alguna lesión en dicho lado, pasando a rasurarse el lado izquierdo.

Se aplica solución de povidona yodada en la piel rasurada tras lo cual se lleva a cabo la infiltración de la sustancia a estudio en cada grupo.

Si el ratón pertenece a un grupo de estudio de la eficacia de un antídoto se lleva a cabo la infiltración de dicho antídoto cinco minutos cronometrados después de la infiltración del gluconato cálcico. La infiltración se realiza en el dorso del animal entre la escápula y la columna vertebral, en el plano subcutáneo (Figura 19).

Una vez se han realizado las infiltraciones el animal es de nuevo depositado en su cubeta para que se vaya recuperando poco a poco del efecto de la anestesia.

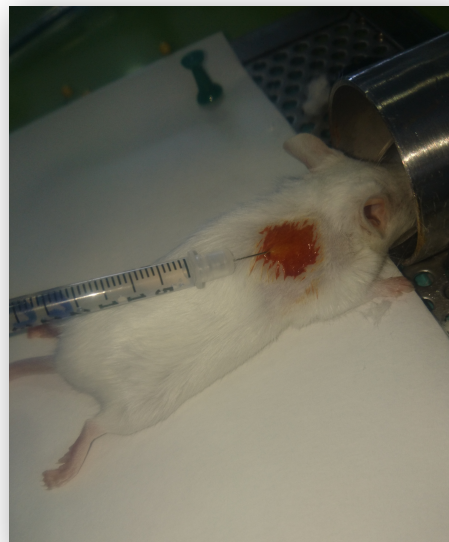


Figura 19: Técnica para realizar las infiltraciones en el dorso del ratón.

SEGUIMIENTO EVOLUTIVO

Los animales son evaluados una vez a la semana durante tres semanas para comprobar si aparecen lesiones cutáneas visibles. Para ello se valoran una serie de signos recogidos en la tabla 12.

Tabla 12: Signos que se recogen durante cada exploración de los ratones a los 7, 14 y 21 días.

LESIONES	SEVERIDAD	GRADO
Placas blanco-amarillentas	No	0
	Lesión \leq 2mm	1
	>2 , < 5 mm	2
	≥ 5 mm	3
Úlceras	No	0
	Lesión \leq 2 mm	1
	>2 , < 5 mm	2
	≥ 5 mm	3
Edema	No	0
	Mínimo	1
	Moderado/Grave	2
Eritema	No	0
	Lesión \leq 2 mm	1
	>2 , < 5 mm	2
	≥ 5 mm	3

Al mismo tiempo se evalúa el grado de sufrimiento del animal según el protocolo de la tabla 13.

Tabla 13: Tabla de recogida de los signos que deben analizarse para evaluar el grado de sufrimiento animal a los 7, 14 y 21 días.

PARÁMETROS	SÍNTOMAS DE MALESTAR	Valor
Piel	Normal	0
	Eritema cutáneo	1
	Epidermolisis	1
	Úlcera dérmica	2
	Úlcera subdérmica	3
	Necrosis cutánea	4
	Infección cutánea	4
Comportamiento	Normal	0
	Agitación	1
	Rascado leve-moderado de la zona de inoculación	2
	Rascado lesivo en la zona de inoculación	4
Posturas anormales	Abdomen encorvado/espalda arqueada	3
	Estiramiento corporal	2

Una vez puntuado el grado de sufrimiento de cada ratón se toman las medidas necesarias según el protocolo de la tabla 14.

Tabla 14: Protocolo de actuación en función del grado de sufrimiento animal.

SUFRIMIENTO	ACCIÓN	MEDIDAS A TOMAR	PUNTUACIÓN
Ninguno	Ninguna	Analgesia: Buprenorfina 0,05 mg/kg	0-2
Moderado	Supervisar	Valorar aumentar analgesia	3-5
Intenso	Aumentar analgesia	Valorar punto final	6-8
Insoportable	Punto final	Valorar suspender estudio	>8

Cada exploración del animal se acompaña de la toma de fotografías de las posibles lesiones producidas y la evolución de las mismas para poder compararlas durante el análisis de los resultados. En cada valoración se medirá el tamaño de las lesiones con un pie de rey.

TÉCNICA PARA LA EUTANASIA DE LOS ANIMALES

La eutanasia de los animales se lleva a cabo a las tres semanas del inicio del estudio mediante cámaras en las que se insuflaba CO₂ al 100% con un flujo del 20%.

Una vez terminado el proceso se comprueba que no existen signos vitales en el animal (parada cardiorrespiratoria) antes de iniciar la toma de biopsias.

TOMA DE BIOPSIAS

Una vez el animal ha sido sacrificado se procede a la toma de biopsias. Antes de realizar la biopsia se valora por tercera y última vez la posible presencia de lesiones cutáneas visibles, con la toma de fotografías igual que se realizara las semanas previas. La biopsia se lleva a cabo empleando un microscopio que dispone de dispositivo de captura de imagen para tomar fotos. Se realiza una incisión en la piel con bisturí en el lomo del animal en el lado en el que se realizó la infiltración. Se dibuja un rectángulo de aproximadamente 10x7 mm (Figura 20).



Figura 20: Incisión cutánea en el dorso del ratón para la toma de biopsia.

La disección se realiza con tijera de iris hasta el plano bajo la musculatura dorsal la cual se corta en su inserción medial a nivel vertebral y todas la inserciones a nivel costal (Figura 21). Una vez completada la disección se termina de seccionar la piel marcada previamente.

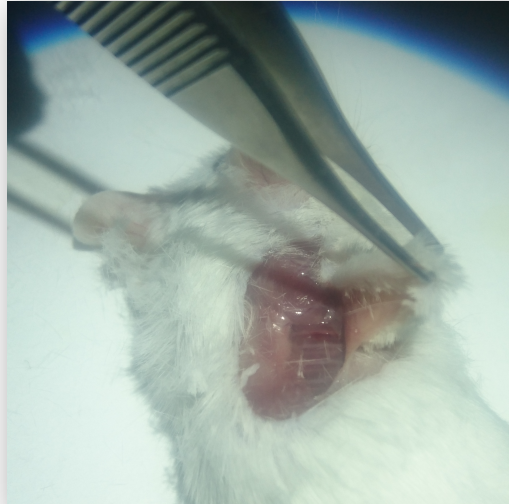


Figura 21: Diseción submuscular para la toma de biopsia.

La muestra se introduce en un bote estéril para análisis de pruebas sumergida en una disolución de formaldehído al 4 %.

REALIZACIÓN DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las muestras son enviadas en el bote de formol a realizar el estudio radiográfico previamente a su envío al laboratorio de anatomía patológica. Para hacer las radiografías se empleó un mamógrafo digital directo Hologic Selenia®, con magnificación y un foco de 0,1 mm. La prueba de imagen es analizada por un radiólogo experto que determina si existen depósitos de calcio en la pieza.

Posteriormente se envían las muestras al laboratorio para su preparación previa al estudio histopatológico. En el laboratorio el técnico de anatomía patológica prepara la muestra en un bloque de parafina y se corta con microtomo. Se hacen de dos a cuatro cortes de cada pieza. Los cortes se realizaron del área que presentaba las lesiones

macroscópicas más significativas. Si la muestra no presentaba lesiones macroscópicas los cortes se tomaban dividiendo la pieza en fragmentos iguales. El técnico de laboratorio lleva a cabo este procedimiento sin conocer a qué grupo pertenece cada pieza de estudio. Las biopsias preparadas se colocan en placas de vidrio para su posterior estudio histológico diferido. El estudio histológico es llevado a cabo por un especialista en Anatomía Patológica.

Tanto el estudio mamográfico como el estudio histopatológico se lleva a cabo sin conocimiento previo por parte del evaluador (radiólogo y anatomopatólogo) del grupo al que pertenece cada muestra (evaluación ciega).

4.2.5. Fases del estudio

ESTUDIO PILOTO

Inicialmente se llevó a cabo un estudio piloto para evaluar la cantidad de gluconato cálcico que era necesario infiltrar para que se produjeran los depósitos de calcio en los tejidos del ratón y el tiempo necesario para que dichos depósitos aparecieran. En esta etapa se incluyeron 22 ratones repartidos en los siguientes grupos:

- Ratones sacrificados a las tres semanas:
 - 2 ratones en los que se infiltraron 0,05 cc de gluconato cálcico.
 - 2 ratones en los que se infiltraron 0,08 cc de gluconato cálcico.
 - 2 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico.
 - 2 ratones en los que se infiltraron 0,15 cc de gluconato cálcico.
- Ratones sacrificados a las cinco semanas:
 - 2 ratones en los que se infiltraron 0,08 cc de gluconato cálcico.
 - 2 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico.
 - 2 ratones en los que se infiltraron 0,15 cc de gluconato cálcico.

Igualmente durante el estudio piloto se hicieron grupos de dos ratones cada uno en los cuales se inoculaban sólo los antídotos para probar si existían efectos locales asociados a los mismos. Estos animales fueron sacrificados a las tres semanas.

- 2 ratones en los que se infiltraron 0,1 cc de hialuronidasa (1500 UI/ml).
- 2 ratones en los que se infiltraron 0,1 cc de tiosulfato sódico 25%.
- 2 ratones en los que se infiltraron 0,1 cc de triamcinolona acetónido (0,5 mg/kg)
- 2 ratones en los que se infiltraron 0,1 cc de suero salino fisiológico.

ESTUDIO EXPERIMENTAL. FASE 1

Tras el estudio piloto se llevó a cabo el estudio experimental para valorar la eficacia de los antídotos. Se incluyeron 28 ratones (30 ratones en total al incluir los datos de dos ratones del estudio piloto) que se repartieron en los siguientes grupos:

- 6 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico (los datos de dos de los ratones fueron recuperados del estudio piloto).
- 6 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y después 0,1 cc de triamcinolona acetónido diluido (0,5 mg/kg de peso).
- 6 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y después 0,1 cc de tiosulfato sódico al 25%.
- 6 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y después 0,1 cc de hialuronidasa (1500 UI/ml).
- 6 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y después 0,1 cc de suero salino fisiológico.

ESTUDIO EXPERIMENTAL. FASE 2

Tras la fase 1 el grupo de triamcinolona acetónido no mostró resultados favorables por lo que no se llevó a cabo la ampliación en dicho grupo durante la fase 2. En esta fase se incluyeron 36 ratones (60 ratones en total al añadir los datos de 24 ratones estudiados en las fases previas).

- 15 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico (los datos de 6 ratones fueron recuperados del estudio piloto y la fase 1).
- 15 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y después 0,1 cc de tiosulfato sódico al 25% (los datos de 6 ratones fueron recuperados de la fase 1).
- 15 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y después 0,1 cc de hialuronidasa (1500 UI/ml) (los datos de 6 ratones fueron recuperados de la fase 1).
- 15 ratones en los que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y después 0,1 cc de suero salino fisiológico (los datos de 6 ratones fueron recuperados de la fase 1).

4.2.6. Análisis estadístico

Una vez terminada la recogida de datos mediante el uso de las tablas referidas anteriormente, los datos fueron recopilados en tablas informáticas empleando el programa Microsoft Excel® versión 14.5.3. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS ® versión 21.0. Los test empleados para valorar la significación estadística fueron la chi cuadrado y el test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas dicotómicas y el test U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas.

Todos los resultados estadísticos recogidos en el presente trabajo fueron revisados por el Servicio de Estadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

4. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATONES

4.3. RESULTADOS

4.3.1. Estudio piloto

Durante la fase piloto se desarrolló un protocolo para conocer la cantidad necesaria de gluconato cálcico que había que infiltrar a los ratones y el tiempo de espera para que se depositara el calcio.

Tabla 15: Resultados del estudio piloto.

Dosis de gluconato cálcico (cc)	Duración (semanas)	Lesión cutánea ¹	Radiografía (diámetro mayor) ²	Histología (calcio) ³
0,05	3 sem	NO	0,01	NO
0,05	3 sem	NO	NO	NO
0,08	3 sem	NO	NO	SI
0,08	3 sem	SÍ	NO	SI
0,08	5 sem	NO	NO	
0,08	5 sem	NO	NO	
0,12	3 sem	NO	NO	SI
0,12	3 sem	NO	1,15	SI
0,12	5 sem	NO	NO	
0,12	5 sem	NO	NO	
0,15	3 sem	NO	NO	SI
0,15	3 sem	SÍ	2,5	SI
0,15	5 sem	NO	NO	
0,15	5 sem	NO	1,1	

1. Las lesiones presentes en el momento en el que el animal fue sacrificado.

2. El diámetro mayor del depósito de calcio objetivado en el estudio radiográfico.

3. La presencia de calcio en el estudio histológico. En los animales sacrificados a las cinco semanas no se realizó estudio histológico al haber establecido la elección del grupo y la fecha previamente con el estudio radiográfico.

En el tejido subcutáneo del ratón pueden infiltrarse hasta 10 ml/kg (máximo 0,25-0,30 cc en ratones con un peso de 25-30 g). La dosis elegida para el estudio fue de 0,12 cc (dosis intermedia buscando evitar el posible efecto volumen que pudiera provocar la infiltración del gluconato cálcico y el antídoto en el dorso del animal, siendo de 0,22 cc en total en nuestro caso). Así mismo, dado que a las 3 semanas ya había depósitos de calcio en la radiografía y en el estudio histológico esa fue la duración seleccionada.

En los animales en los que no se infiltró gluconato cálcico (es decir, en los animales en los que sólo se infiltraron antídotos) no se objetivaron lesiones ni depósitos de calcio en la radiografía ni en el estudio histológico a las tres semanas de la infiltración.

Al comparar los ratones sólo con gluconato cálcico (0,12 cc) y los ratones sólo con antídoto (0,1 cc) comprobamos que la presencia de calcio está directamente relacionada con la infiltración de gluconato cálcico tanto en el estudio histológico (Test exacto de Fisher; $p=0,019$) como en el estudio radiográfico (Test exacto de Fisher; $p=0,003$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la presencia de lesiones entre ambos grupos (Test exacto de Fisher; $p=0,25$) (Tabla 16).

Tabla 16: Comparación de la presencia de calcio en el estudio radiográfico y en el estudio histológico y la presencia de lesiones entre el grupo sólo con antídoto y el grupo sólo con gluconato cálcico.

	LESIONES		RADIOGRAFÍA**		HISTOLOGÍA	
	No	Sí	Sin calcio	Con calcio	Sin calcio	Con calcio
Antídoto	8	0	8	0	8	0
GC	11	4	5	10	7	8
p^*	$p=0,25$		$p=0,003$		$p=0,019$	

GC (Gluconato cálcico).

*Test exacto de Fisher.

**Se contabilizaron todos los casos con calcio, independientemente del tamaño de los depósitos.

4.3.2. Estudio experimental. Fases 1 y 2

4.3.2.1. Análisis de las lesiones

En el estudio experimental desarrollado en dos fases se estudió el efecto de la extravasación de 0,12 cc de gluconato cálcico en los tejidos blandos del ratón así como el efecto que producía un antídoto tras ser infiltrado a los cinco minutos de producirse la extravasación.

Los ratones fueron evaluados a los 7, 14 y 21 días, analizando las lesiones que iban apareciendo. Las lesiones fueron fotografiadas y se midieron usando el pie de rey. Las lesiones encontradas podían presentarse en forma de placas blanquecinas (Figura 22) y/o úlceras cutáneas (Figura 23).

En ningún caso se objetivó la aparición de eritema. El edema sólo fue visible justo después de la infiltración de las sustancias por lo que no fue analizado su efecto en los tejidos.

Los ratones que presentaban lesiones en forma de placas blanco-amarillentas y/o úlceras en el momento de ser sacrificados, es decir, a las tres semanas de la infiltración, fueron: en el grupo sin antídoto 4 ratones (27%); en el grupo con suero salino 6 ratones (40%); en el grupo con triamcinolona acetónido 2 ratones (33%); en el grupo con hialuronidasa 4 ratones (27%); y en el grupo con tiosulfato ningún ratón presentaba lesiones (0%).



Figura 22: Placas blanco-amarillentas en el dorso del ratón. Dichas marcas se corresponden con el calcio depositado. (Imagen publicada en *Plastic and Reconstructive Surgery*).¹⁸²

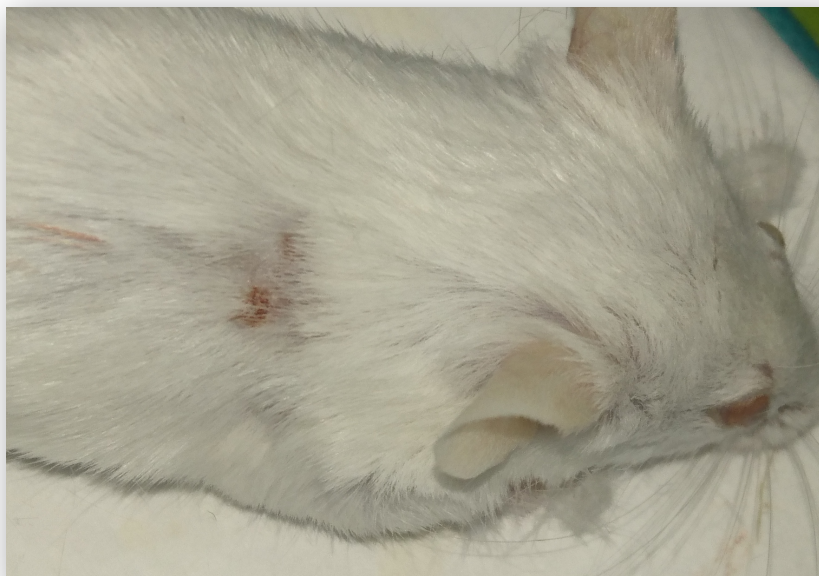


Figura 23: Úlcera en el dorso del ratón, asociada a depósitos de calcio. (Imagen publicada en *Plastic and Reconstructive Surgery*).¹⁸²

En las siguientes tablas se recogen los hallazgos relacionados con las lesiones cutáneas objetivables. Se diferenciaron las lesiones entre la presencia de placas y úlceras. Cabe decir que la presencia de calcio es difícil valorarla a simple vista sin el estudio histopatológico y radiográfico, pero ayuda a entender la naturaleza de las lesiones y su relación con los resultados de las pruebas complementarias (algunas lesiones podrían haber sido provocadas por elementos externos).

Tabla 17: Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que sólo se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico.

PLACA: placa blanco-amarillenta; ÚLCERA: úlcera cutánea (0: Sin lesión; 1: < 2mm; 2: 2-5 mm; 3:> 5 mm)

Grupo 1E (Sin antídoto)	PLACA 7	PLACA 14	PLACA 21	ÚLCERA 7	ÚLCERA 14	ÚLCERA 21
1E1	1	0	0	1	0	0
1E2	1	0	0	1	0	0
1E3	0	0	0	0	0	0
1E4	0	0	0	1	0	0
1E5	0	0	0	2	2	2
1E6	2	2	2	1	2	2
1E7	3	3	2	3	3	2
1E8	0	0	0	0	0	0
1E9	0	0	0	0	0	0
1E10	3	2	0	3	2	0
1E11	2	0	0	2	3	0
1E12	1	0	2	1	0	2
1E13	0	0	0	0	0	0
1E14	0	0	0	0	0	0
1E15	0	0	0	0	0	0

Tabla 18: Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de suero salino.

PLACA: placa blanco-amarillenta; ÚLCERA: úlcera cutánea (0: Sin lesión; 1: < 2mm; 2: 2-5 mm; 3:> 5 mm)

GRUPO 1D (Suero salino)	PLACA 7	PLACA 14	PLACA 21	ÚLCERA 7	ÚLCERA 14	ÚLCERA 21
1D1	0	0	0	0	0	0
1D2	0	0	0	0	0	0
1D3	0	0	0	0	0	0
1D4	0	0	0	0	1	0
1D5	0	0	0	0	0	1
1D6	0	0	0	1	0	0
1D7	0	0	0	0	0	0
1D8	0	0	0	2	2	0
1D9	0	0	0	1	1	0
1D10	0	0	0	1	1	1
1D11	0	0	0	1	0	0
1D12	0	0	0	1	1	1
1D13	0	0	0	1	1	1
1D14	0	0	1	1	0	0
1D15	3	3	3	0	0	1

Tabla 19: Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de triamcinolona acetónido 0,5 mg/kg.

PLACA: placa blanco-amarillenta; ÚLCERA: úlcera cutánea (0: Sin lesión; 1: < 2mm; 2: 2-5 mm; 3:> 5 mm)

Grupo 1B (Triamcinolona acetónido)	PLACA 7	PLACA 14	PLACA 21	ÚLCERA 7	ÚLCERA 14	ÚLCERA 21
1B1	0	0	0	0	0	0
1B2	0	0	0	2	0	0
1B3	0	0	2	1	2	2
1B4	0	0	0	0	0	0
1B5	0	0	0	0	0	0
1B6	0	0	0	1	0	1

Tabla 20: Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de tiosulfato sódico al 12%.

PLACA: placa blanco-amarillenta; ÚLCERA: úlcera cutánea (0: Sin lesión; 1: < 2mm; 2: 2-5 mm; 3:> 5 mm)

GRUPO 1C (Tiosulfato sódico)	PLACA 7	PLACA 14	PLACA 21	ÚLCERA 7	ÚLCERA 14	ÚLCERA 21
1C1	0	0	0	0	0	0
1C2	0	0	0	1	1	0
1C3	1	1	0	2	0	0
1C4	0	0	0	0	0	0
1C5	0	0	0	0	0	0
1C6	0	0	0	0	0	0
1C7	0	0	0	2	1	0
1C8	0	0	0	1	0	0
1C9	0	0	0	1	0	0
1C10	0	0	0	0	0	0
1C11	0	0	0	0	0	0
1C12	0	0	0	0	0	0
1C13	0	0	0	0	0	0
1C14	0	0	0	1	0	0
1C15	0	0	0	0	0	0

Tabla 21: Lesiones a los 7, 14 y 21 días en el grupo en el que sólo se infiltraron 0,12 cc de gluconato cálcico y 0,1 cc de hialuronidasa (1500 UI/ml).

PLACA: placa blanco-amarillenta; ÚLCERA: úlcera cutánea (0: Sin lesión; 1: < 2mm; 2: 2-5 mm; 3:> 5 mm)

GRUPO 1A (Hialuronidasa)	PLACA 7	PLACA 14	PLACA 21	ÚLCERA 7	ÚLCERA 14	ÚLCERA 21
1A1	0	0	0	0	0	0
1A2	0	0	0	0	0	0
1A3	0	0	0	1	1	0
1A4	0	0	0	0	1	0
1A5	0	0	0	1	1	0
1A6	0	0	1	0	0	1
1A7	0	0	0	0	0	0
1A8	0	0	0	0	0	0
1A9	0	0	2	1	0	2
1A10	0	0	2	1	0	2
1A11	0	0	0	0	0	0
1A12	0	0	0	0	0	0
1A13	0	0	0	1	2	1
1A14	0	0	0	0	0	0
1A15	0	0	0	0	0	0

Tabla 22: Porcentaje total de ratones en los que se observaron las lesiones a los 7, 14 y 21 días. PLACA: placa blanco-amarillenta; ÚLCERA: úlcera cutánea.

ANTÍDOTO	PLACA 7	PLACA 14	PLACA 21	ÚLCERA 7	ÚLCERA 14	ÚLCERA 21
Sin antídoto	47%	20%	20%	60%	33%	27%
Hialuronidasa	0%	0%	20%	33%	27%	27%
Suero salino	7%	7%	13%	47%	40%	33%
Tiosulfato sódico	7%	7%	0%	40%	13%	0%
Triamcinolona acetónido	0%	0%	17%	50%	17%	33%

Hemos observado que la tendencia general en todos los casos es que las lesiones cutáneas vayan disminuyendo a lo largo de las tres semanas. Sin embargo tan sólo en el grupo en el que se infiltró tiosulfato sódico desaparecieron todas la lesiones a las 3 semanas de la infiltración (Figura 24, 25 y 26).

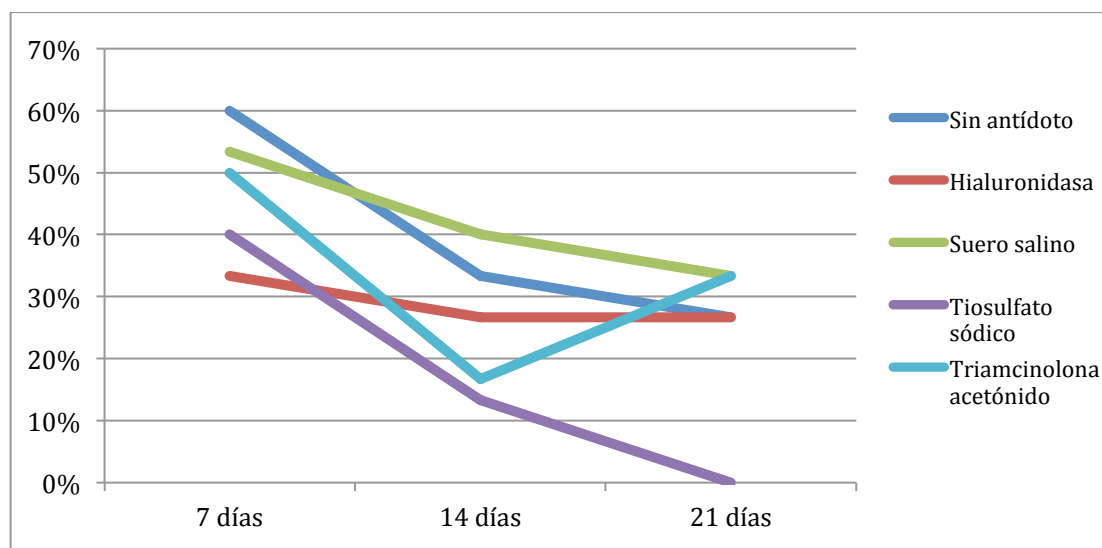


Figura 24: Porcentaje de casos con úlceras a los 7, 14 y 21 días.

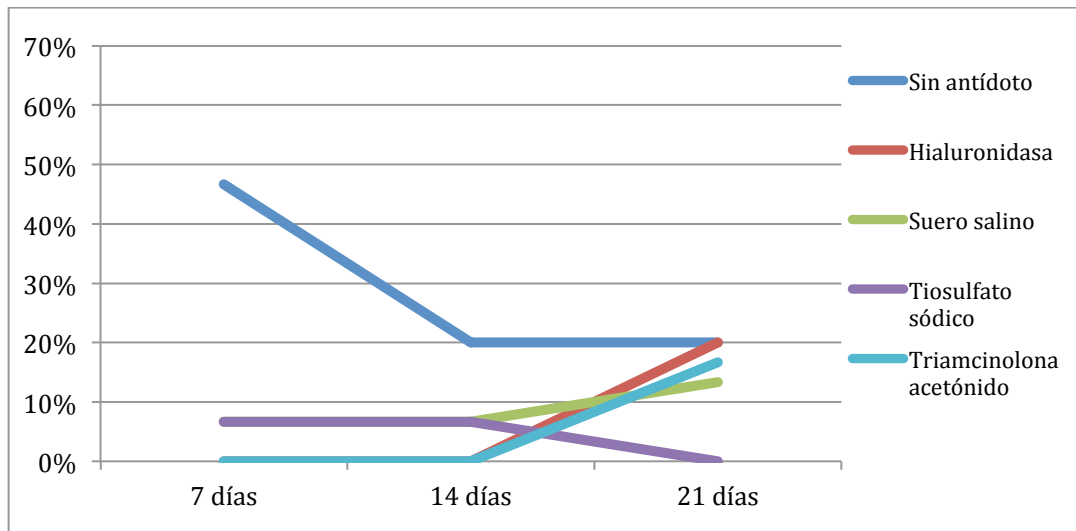


Figura 25: Porcentaje de casos con placas a los 7, 14 y 21 días.

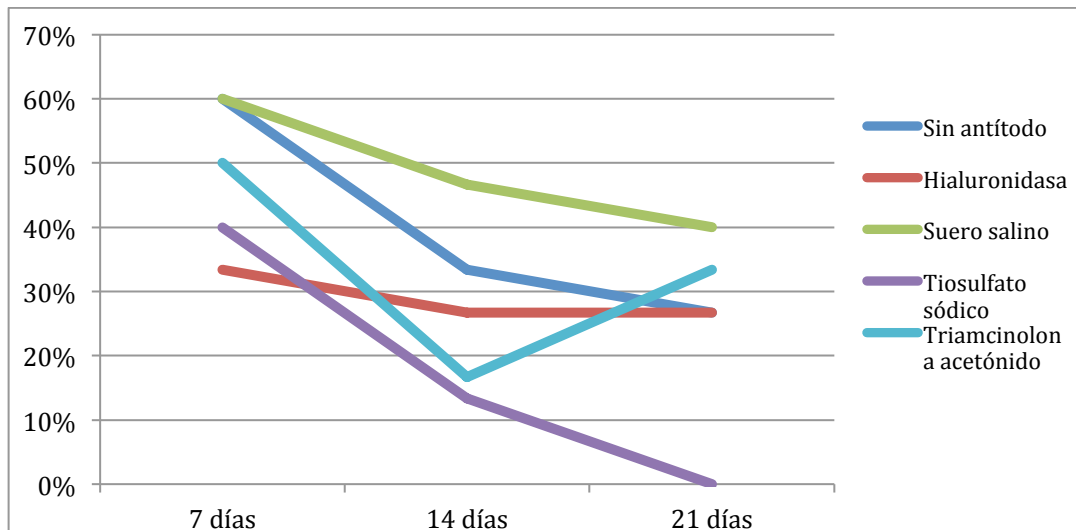


Figura 26: Porcentaje de casos con algún tipo de lesión a los 7, 14 y 21 días. (Imagen publicada en *Plastic and Reconstructive Surgery*).¹⁸²

Las diferencias obtenidas entre el grupo sin antídoto y el grupo con tiosulfato sódico no son estadísticamente significativas (Test exacto de Fisher; $p=0,10$), pero sí que fueron clínicamente relevantes al ser el único antídoto en lograr la curación completa de las lesiones. Sí se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el número de ratones que presentaron lesiones entre el grupo de tiosulfato sódico (0 ratones) con respecto al grupo con suero salino (6 ratones) (Test exacto de Fisher; $p=0,017$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los otros grupos de estudio.

4.3.2.2. Análisis de los resultados radiográficos

Los hallazgos radiográficos presentes en las imágenes mamográficas se clasificaron en cuatro patrones (Figura 27).

- Sin calcio.
- Lesión puntiforme.
- Lesiones puntiformes múltiples.
- Placas de calcio.

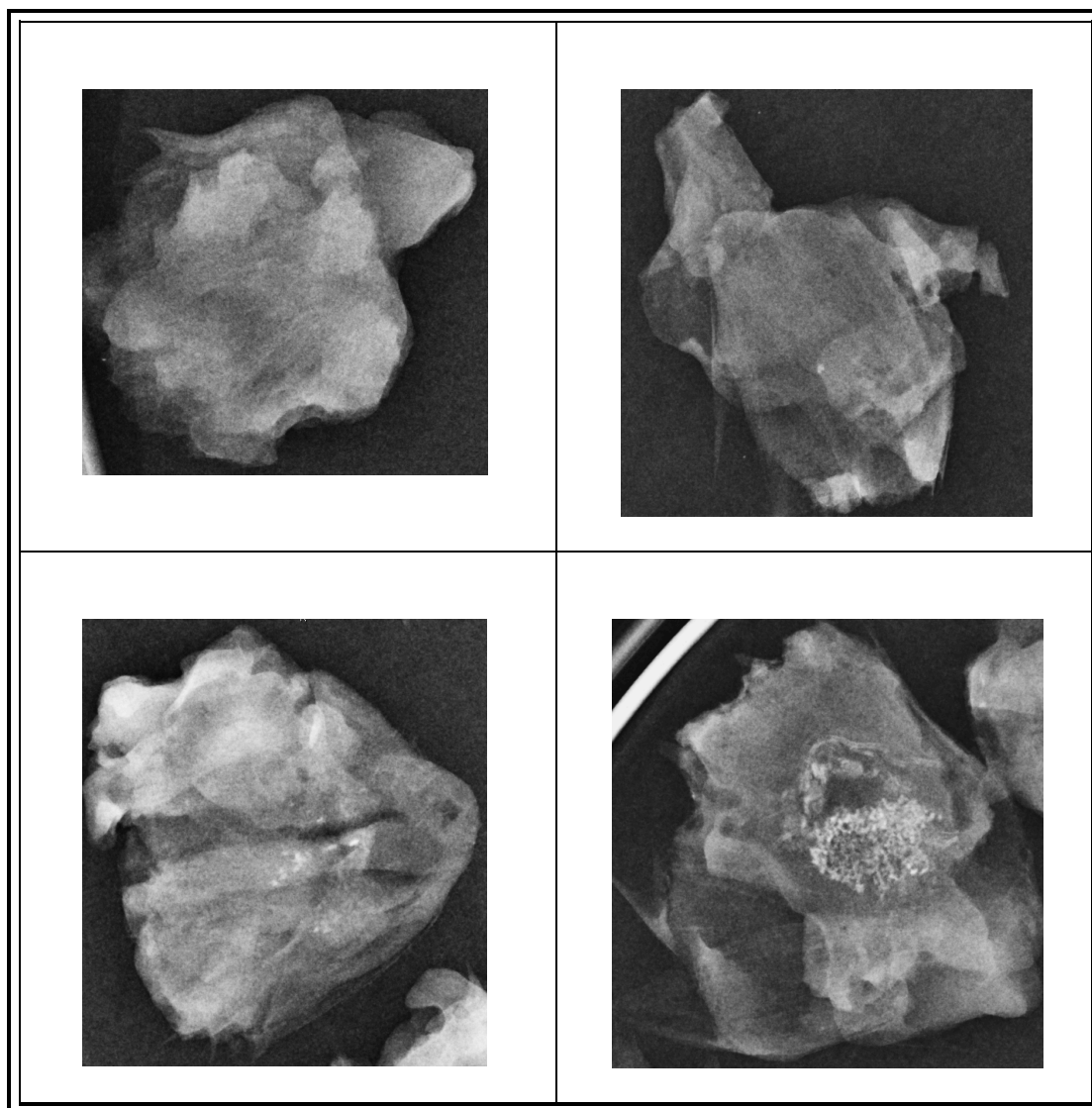


Figura 27: Patrones radiográficos de las biopsias tomados mediante mamógrafo (con magnificación y un foco de 0,1 mm). *Arriba a la izquierda:* No se visualizan depósitos de calcio. *Arriba a la derecha:* Lesión puntiforme calcificada. *Abajo a la izquierda:* Varias lesiones puntiformes calcificadas. *Abajo a la derecha:* Placa de calcio. (Imágenes publicadas en *Plastic and Reconstructive Surgery*).¹⁸²

Empleando software informático (Osirix ® versión 5.8.2) se midieron los depósitos de calcio encontrados en cada biopsia. Para cada lesión se tomaron dos medidas, el diámetro mayor y el diámetro menor. Si existían múltiples lesiones se tomó la lesión de mayor tamaño. Si los puntos estaban muy próximos entre sí se consideraron como una lesión única a la hora de realizar la medición. Para realizar el análisis estadístico se tomó el diámetro mayor de cada lesión.

A raíz de estos resultados se clasificaron los hallazgos radiográficos según su tamaño a la hora de realizar el análisis estadístico:

- No significativo: Lesión menor de 0,1 mm.
- Poco significativo: Lesión entre 0,1 y 0,5 mm.
- Significativo: Lesión entre 0,5 y 1 mm.
- Muy significativo: Lesión mayor de 1 mm.

Tabla 23: Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo sin antídoto (medidas en milímetros).

Grupo 1E (Sin antídoto)	CALCIFICACIÓN	DIÁMETRO MAYOR	DIÁMETRO MENOR
1E1	NO		
1E2	SÍ	1,15	0,32
1E3	NO		
1E4	SÍ	0,15	0,07
1E5	SÍ	3,7	2,5
1E6	SÍ	2,9	2
1E7	SÍ	1,8	1,2
1E8	SÍ	0,22	0,15
1E9	SÍ	1,3	0,2
1E10	SÍ	0,22	0,14
1E11	NO		
1E12	SÍ	1,13	0,63
1E13	SÍ	0,12	0,1
1E14	NO		
1E15	NO		

Tabla 24: Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con suero salino (medidas en milímetros).

Grupo 1D (Suero salino)	CALCIFICACIÓN	DIÁMETRO MAYOR	DIÁMETRO MENOR
1D1	NO		
1D2	NO		
1D3	NO		
1D4	NO		
1D5	SÍ	0,12	0,07
1D6	NO		
1D7	NO		
1D8	SÍ	0,67	0,4
1D9	SÍ	0,42	0,29
1D10	NO		
1D11	NO		
1D12	NO		
1D13	NO		
1D14	SÍ	0,9	0,83
1D15	SÍ	4,34	2,02

Tabla 25: Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con triamcinolona acetónido (medidas en milímetros).

Grupo 1B (Triamcinolona acetónido)	CALCIFICACIÓN	DIÁMETRO MAYOR	DIÁMETRO MENOR
1B1	NO		
1B2	SÍ	0,12	0,06
1B3	SÍ	5,63	3,48
1B4	SÍ	0,25	0,18
1B5	NO		
1B6	SÍ	1,38	0,74

Tabla 26: Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con tiosulfato sódico (medidas en milímetros).

GRUPO 1C (Tiosulfato sódico)	CALCIFICACIÓN	DIÁMETRO MAYOR	DIÁMETRO MENOR
1C1	NO		
1C2	NO		
1C3	NO		
1C4	NO		
1C5	NO		
1C6	SÍ	0,34	0,16
1C7	SÍ	0,35	0,21
1C8	NO		
1C9	SÍ	0,23	0,21
1C10	NO		
1C11	NO		
1C12	NO		
1C13	NO	0,08	0,07
1C14	SÍ	0,06	0,04
1C15	NO		

Tabla 27: Presencia de depósitos de calcio y medidas del diámetro mayor y menor de los depósitos en el grupo con hialuronidasa (medidas en milímetros).

GRUPO 1A (Hialuronidasa)	CALCIFICACIÓN	DIÁMETRO MAYOR	DIÁMETRO MENOR
1A1	SÍ	0,2	0,11
1A2	NO		
1A3	SÍ	0,29	0,2
1A4	SÍ	0,13	0,09
1A5	SÍ	0,27	0,23
1A6	NO		
1A7	NO		
1A8	NO		
1A9	SÍ	0,24	0,19
1A10	NO		
1A11	NO		
1A12	NO		
1A13	NO		
1A14	NO		
1A15	NO		

Se analizó la relación entre el tamaño del depósito de calcio en la radiografía y la presencia de lesiones cutáneas a las tres semanas, encontrando los siguientes grados de significación (Tabla 28).

Tabla 28: Relación entre la presencia de lesiones cutáneas a las tres semanas y el tamaño de los depósitos de calcio hallados en la radiografía (*Chi cuadrado; **Test exacto de Fisher).

Tamaño del depósito de calcio	Significación estadística
Cualquier tamaño	$p=0,086^*$
Mayor de 0,1mm	$p=0,044^*$
Mayor de 0,5 mm	$p<0,001^{**}$
Mayor de 1 mm	$p<0,001^{**}$

Comprobamos que a partir de 0,5 mm aumenta mucho la significación estadística, y por eso tomamos esa medida para los análisis realizados.

Los ratones en los que sólo se infiltró gluconato cálcico presentan depósitos significativos o muy significativos (mayores de 0,5 mm) en la radiografía en 6 casos (40%). Los depósitos de calcio fueron mayores de 0,5 mm en dos de los casos con triamcinolona acetónido (33%), en dos de los casos en los que se infiltró suero salino (13%) y en ningún caso en los que se infiltró tiosulfato sódico o hialuronidasa (0%) (Tabla 29).

Tabla 29: Ratones según el tamaño de los depósitos encontrados en la radiografía.

ANTÍDOTO (n)	NEGATIVO	<0,1mm	0,1-0,5mm	0,5-1 mm	>1mm
Sin antídoto (15)	5 (33%)	0 (0%)	4 (27%)	1 (7%)	5 (33%)
Suero salino (15)	10 (67%)	0 (0%)	3 (20%)	1 (7%)	1 (7%)
Triamcinolona acetónido (6)	2 (33%)	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)	2 (33%)
Tiosulfato sódico (15)	10 (67%)	2 (13%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Hialuronidasa (15)	10 (67%)	0 (0%)	5 (33%)	0 (0%)	0 (0%)

La relación entre la infiltración de tiosulfato sódico y de hialuronidasa a la hora de prevenir los depósitos de calcio mayores de 0,5 mm es estadísticamente significativa (test de Fisher: $p=0,017$), no así en el grupo de suero salino (test de Fisher: $p=0,427$) ni en el grupo de triamcinolona acetónido (test de Fisher: $p=1$). Además, sólo el tiosulfato sódico demostró diferencias estadísticamente significativas en los depósitos de calcio a partir de 0,1 mm (chi cuadrado: $p=0,010$) (Tabla 30).

Tabla 30: Significación estadística según el tamaño de los depósitos de calcio en el estudio radiográfico (*Chi cuadrado; **Test exacto de Fisher).

Depósitos de calcio	Suero salino	Triamcinolona acetónido	Tiosulfato sódico	Hialuronidasa
>0,1 mm	0,068*	1**	0,010*	0,068*
>0,5 mm	0,427**	1**	0,017**	0,017**
> 1 mm	0,169**	1**	0,042**	0,042**

Además de analizar el número total de casos que presentaron depósitos de calcio se analizó también el tamaño de las lesiones, tomando sólo los valores de los casos que mostraban depósitos en la radiografía (Tabla 31).

Las diferencias no fueron estadísticamente significativa en ningún caso, si bien fueron muy relevantes (la mediana del tamaño de las lesiones fue casi cuatro veces más pequeña en los grupos de hialuronidasa y tiosulfato sódico respecto al grupo sin antídoto, y la media fue casi seis veces más pequeña).

Tabla 31: Análisis estadístico del diámetro mayor de los depósitos de calcio evidenciado en las radiografías (medido en milímetros). *Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes (la p determina la significación estadística respecto al grupo sin antídoto).

ANTÍDOTO	N	Media	Mediana	DT	Máximo	Mínimo	RIQ	p^*
Sin antídoto	10	1,20	0,89	1,25	3,70	0,12	(0,20-2,08)	
Suero salino	5	1,29	0,67	1,73	4,34	0,12	(0,27-2,62)	0,953
Triamcinolona acetónido	4	1,85	0,82	2,59	5,63	0,12	(0,15-4,57)	0,839
Hialuronidasa	5	0,23	0,24	0,06	0,29	0,13	(0,17-0,28)	0,254
Tiosulfato sódico	5	0,21	0,23	0,14	0,35	0,06	(0,07-0,34)	0,129
Total	29	0,97	0,29	1,41	5,63	0,06	(0,17-1,14)	

DT: Desviación típica. RIQ: Rango intercuartílico.

Se analizó la relación entre el diámetro mayor de los depósitos de calcio en la radiografía y la presencia de lesiones a las tres semanas. La mediana del tamaño del depósito de calcio en el grupo sin lesiones fue de 0,23 mm mientras que la mediana en el grupo con lesiones fue de 1,59 mm, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney para muestras independientes; $p=0,002$) (Tabla 32).

Tabla 32: Análisis estadístico del diámetro mayor de los depósitos de calcio evidenciado en las radiografías (medido en milímetros) comparado en relación a la presencia o ausencia de lesiones a las tres semanas (U de Mann-Whitney para muestras independientes; $p=0,002$).

Lesiones	N	Media	Mediana	DT	Máximo	Mínimo	RIQ
No	19	0,31	0,23	0,26	1,15	0,06	(0,13-0,35)
Sí	10	2,21	1,59	1,85	5,63	0,12	(0,74-3,86)
Total	29	0,97	0,29	1,41	5,63	0,06	(0,17-1,14)

DT: Desviación típica. RIQ: Rango intercuartílico.

4.3.2.3. Análisis del estudio histológico

A todas las biopsias se les realizó un estudio histopatológico mediante tinción de H&E (Figura 28). Sólo en algunos casos en los que pudiera existir alguna duda del diagnóstico se hicieron estudios mediante tinción de Von Kossa y rojo de alizarina (tinciones específicas para la detección del calcio) (Figuras 29 y 30).

La evaluación fue llevada a cabo por un especialista en anatomía patológica que desconocía el grupo al que pertenecía cada biopsia (evaluación ciega). Los hallazgos histológicos se evaluaron siguiendo una serie de parámetros que identificaban en cada caso el tipo de hallazgo y la localización del mismo, y eran recogidos en una tabla para codificarlos previamente a su análisis (Tabla 33). En las tablas de resultados se recogen los valores numéricos codificados. En caso de que existan dos valores se recoge el número mayor (por ejemplo, si hay necrosis en la dermis y en el músculo el valor que se recoge es 6, por considerarse más grave).

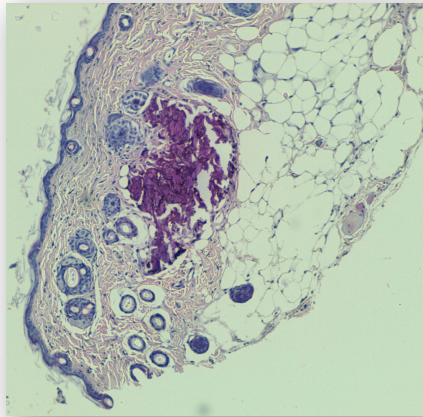


Figura 28: Estudio histológico. Detalle de un depósito de calcio en la dermis. H&E (x20). (Imagen publicada en *Plastic and Reconstructive Surgery*).¹⁸²

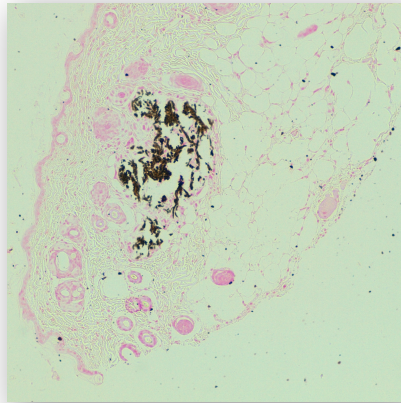


Figura 29: Estudio histológico. Detalle de un depósito de calcio en la dermis. Von Kossa (x20). (Imagen publicada en *Plastic and Reconstructive Surgery*).¹⁸²

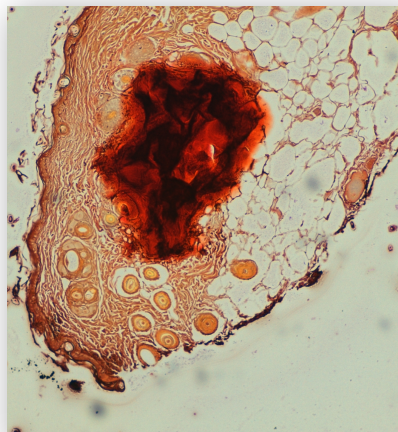


Figura 30: Estudio histológico. Detalle de un depósito de calcio en la dermis. Rojo de alizarina (x20). (Imagen publicada en *Plastic and Reconstructive Surgery*).¹⁸²

Tabla 33: Tabla de recogida de los signos valorados en el estudio histopatológico.

HALLAZGOS	SEVERIDAD	GRADO
Necrosis	No	0
	En epidermis. No mayor del campo de 10 x	1
	En epidermis. Mayor del campo de 10 x	2
	En dermis, hasta nivel de folículos pilotos	3
	En dermis, profunda al nivel de folículos pilosos	4
	En subcutáneo	5
	En fascia/músculo	6
Fibrosis	No	0
	Focal, en dermis	1
	Multifocal en dermis	2
	Subcutáneo	3
	Fascia/músculo	4
Inflamación	No	0
	Perivascular	1
	Focal	2
	Difusa	3
	Linfocítica	L
	Eosinofílica	E
	Mastocitos	M
	Histiocitos	H
	Neutrofílica	N
Calcio	No	0
	Epidermis	1
	Dermis	2
	Subcutáneo	3
	Fascia/músculo	4
	Vascular	V

Tabla 34: Hallazgos histológicos en el grupo sin antídoto (Valores según grado registrado en la tabla de recogida).

Grupo 1E (Sin antídoto)	NECROSIS	FIBROSIS	EDEMA	INFLAMACIÓN	CALCIO
1E1	0	2	0	1	2
1E2	0	0	0	1	3
1E3	0	1	0	0	0
1E4	0	1	0	0	0
1E5	0	2	0	2	3
1E6	3	3	0	1	3
1E7	1	3	0	2	3
1E8	0	1	0	0	0
1E9	0	0	0	0	0
1E10	0	0	0	0	0
1E11	0	1	0	3	2
1E12	4	2	0	3	1
1E13	0	0	0	0	3
1E14	0	0	0	0	0
1E15	0	0	0	0	0

Tabla 35: Hallazgos histológicos en el grupo de suero salino (Valores según grado registrado en la tabla de recogida).

Grupo 1D (Suero salino)	NECROSIS	FIBROSIS	EDEMA	INFLAMACIÓN	CALCIO
1D1	0	1	0	2	4
1D2	0	0	0	3	1
1D3	0	0	0	0	0
1D4	0	0	0	0	0
1D5	6	4	0	3	0
1D6	0	0	0	0	0
1D7	0	0	0	1	0
1D8	0	0	0	3	2
1D9	0	0	0	0	0
1D10	0	2	0	2	0
1D11	0	1	0	0	0
1D12	0	0	0	0	0
1D13	0	0	0	0	0
1D14	3	2	0	3	2
1D15	3	2	0	3	3

Tabla 36: Hallazgos histológicos en el grupo con triamcinolona acetónido (Valores según grado registrado en la tabla de recogida).

Grupo 1B (Triamcinolona acetónido)	NECROSIS	FIBROSIS	EDEMA	INFLAMACIÓN	CALCIO
1B1	0	1	0	1	1
1B2	0	1	0	1	2
1B3	0	4	0	0	3
1B4	5	4	0	1	1
1B5	5	4	0	1	1
1B6	0	2	0	0	3

Tabla 37: Hallazgos histológicos en el grupo con tiosulfato sódico (Valores según grado registrado en la tabla de recogida).

GRUPO 1C					
(Tiosulfato sódico)	NECROSIS	FIBROSIS	EDEMA	INFLAMACIÓN	CALCIO
1C1	0	2	0	1	2
1C2	0	0	0	1	3
1C3	0	1	0	0	0
1C4	0	1	0	0	0
1C5	0	2	0	2	3
1C6	3	3	0	1	3
1C7	1	3	0	2	3
1C8	0	1	0	0	0
1C9	0	0	0	0	0
1C10	0	0	0	0	0
1C11	0	1	0	0	0
1C12	0	0	0	0	0
1C13	0	0	0	0	0
1C14	0	1	0	0	0
1C15	0	0	0	0	0

Tabla 38: Hallazgos histológicos en el grupo con hialuronidasa (Valores según grado registrado en la tabla de recogida).

GRUPO 1A (Hialuronidasa)	NECROSIS	FIBROSIS	EDEMA	INFLAMACIÓN	CALCIO
1A1	0	1	0	0	0
1A2	0	0	0	2	0
1A3	6	1	0	2	1
1A4	0	0	0	1	0
1A5	0	0	0	2	0
1A6	0	1	0	1	0
1A7	0	1	0	0	0
1A8	0	4	0	3	0
1A9	1	4	0	3	2
1A10	2	2	0	3	0
1A11	0	1	0	0	0
1A12	0	3	0	0	0
1A13	0	0	0	0	0
1A14	0	0	0	0	0
1A15	0	0	0	2	0

La localización más frecuente en la que se produjeron los depósitos de calcio fue a nivel de la fascia y/o músculo (15 casos) seguida de la afectación vascular (12 casos) y la dermis (11 casos) (Figura 31). En el músculo el calcio se asociaba a fibrosis y atrofia. En los vasos se producía vasculitis y en la dermis los depósitos de calcio producían fibrosis y en algunos casos necrosis.

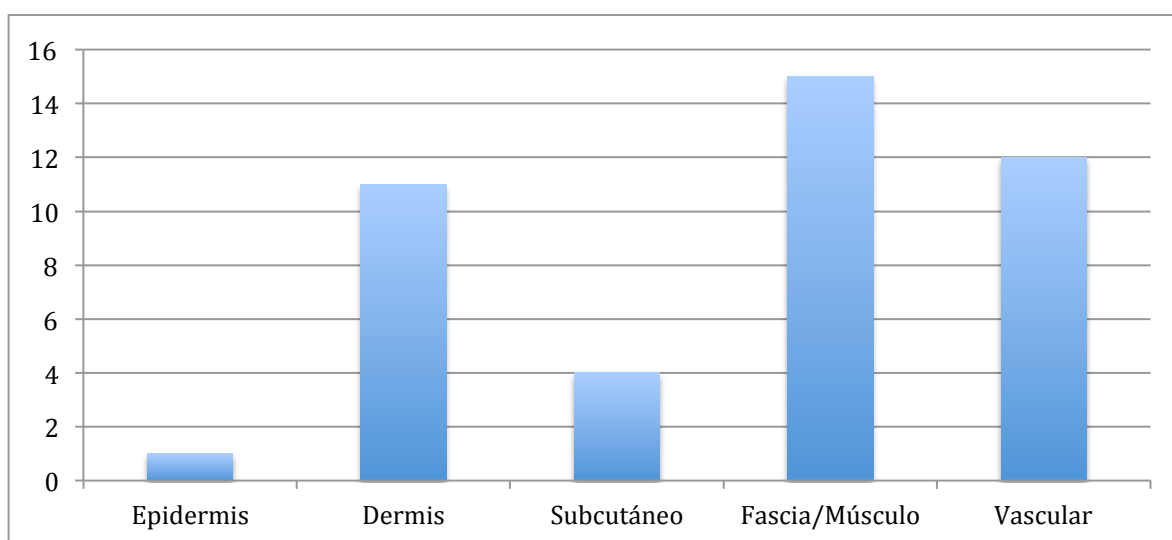


Figura 31: Casos con infiltración de calcio y su distribución según localización histológica.

Al analizar los resultados del estudio histológico encontramos que se objetivaron depósitos de calcio en el 53% de los casos sin antídoto, el 100% de los casos con triamcinolona acetónido y el 33% de los casos con suero salino, mientras que en los grupos de tiosulfato sódico o hialuronidasa sólo el 13% de los ratones presentaron calcio.

La infiltración de tiosulfato sódico y de hialuronidasa redujo de manera estadísticamente significativa los depósitos de calcio en el estudio histológico (chi cuadrado; $p=0,020$). No hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a la infiltración de suero (chi cuadrado; $p=0,269$) y en el caso de la triamcinolona acetónido los resultados fueron peores que en el grupo sin antídoto.

El estudio histológico muestra también que existe relación estadísticamente significativa entre la presencia de calcio y la aparición de necrosis (test exacto de

Fisher: $p<0,001$) de inflamación (chi cuadrado: $p<0,001$) y de fibrosis (chi cuadrado: $p=0,021$).

En relación al infiltrado inflamatorio, éste fue positivo en 31 casos (47%), siendo lo más frecuente la presencia de histiocitos en 21 casos (32%) y linfocitos en 19 casos (29%), seguidos por neutrófilos en 14 casos (21%) y eosinófilos en 7 casos (11%) (Figura 32).

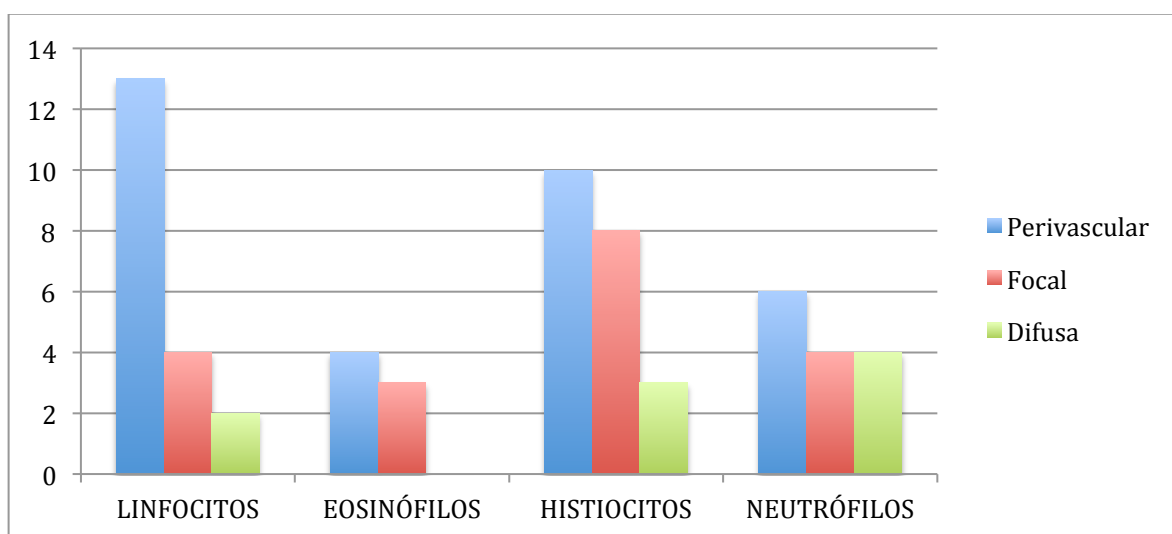


Figura 32: Número de casos con infiltrado inflamatorio y patrón que describe.

En ninguno de los casos control (en los que sólo se infiltró el antídoto sin gluconato cálcico) se objetivaron depósitos de calcio en el estudio histológico. Sin embargo presentaron fibrosis un caso de suero salino, los dos casos de hialuronidasa y uno de triamcinolona acetónido. También presentaron infiltrado inflamatorio un caso de tiosulfato sódico, un caso de suero salino, y los dos casos de hialuronidasa.

4.3.2.4. Análisis general

Se analizaron por separado y de manera conjunta los resultados relacionados con la presencia de lesiones cutáneas y los depósitos de calcio objetivados en los estudios radiográficos e histológicos (Tabla 39).

El análisis estadístico demuestra que existe relación estadísticamente significativa entre la presencia de depósitos de calcio mayores de 0,5 mm en el estudio radiográfico y la aparición de lesiones cutáneas (test exacto de Fisher: $p < 0,001$), entre la presencia de calcio en el estudio histológico y las lesiones cutáneas (chi cuadrado: $p = 0,039$) y entre la presencia de depósitos de calcio mayores de 0,5 mm en el estudio radiográfico y la presencia de calcio en el estudio histológico (test exacto de Fisher: $p < 0,001$) (Tabla 40).

Tabla 39: Resultados de la presencia de lesiones, hallazgos radiográficos e histológicos en cada grupo de estudio, a las tres semanas de la infiltración del gluconato cálcico con o sin antídoto.

HALLAZGOS (3 SEMANAS)	No antídoto	Suero salino	Triamcinolona acetónido	Hialuronidasa	Tiosulfato sódico
LESIONES					
Sin lesiones	11 (73%)	9 (60%)	4 (67%)	11 (73%)	15(100%)
< 2 mm	0 (0%)	5 (33%)	1 (17%)	2 (13%)	0 (0%)
2-5 mm	4 (27%)	0 (0%)	1 (17%)	2 (13%)	0 (0%)
> 5 mm	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
RADIOGRAFÍA					
Sin calcio	5 (33%)	10 (67%)	1 (33%)	10 (67%)	10 (67%)
<0,1mm	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
0,1-0,5mm	4 (27%)	3 (20%)	2 (33%)	5 (33%)	3 (20%)
0,5-1 mm	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
>1mm	5 (33%)	1 (7%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
HISTOLOGÍA					
CALCIO	8 (53%)	5 (33%)	6 (100%)	2 (13%)	2 (13%)
Epidermis	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dermis	4 (27%)	2 (13%)	3 (50%)	2 (13%)	0 (0%)
Subcutáneo	3 (20%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Fascia/Músculo	6 (40%)	2 (13%)	5 (83%)	0 (0%)	2 (13%)
Vascular	6 (40%)	2 (13%)	3 (50%)	0 (0%)	1 (7%)
INFLAMACIÓN	7 (47%)	8 (53%)	4 (47%)	9 (60%)	3 (20%)
Linfocitos	5 (33%)	3 (20%)	2 (33%)	8 (53%)	1 (7%)
Histiocitos	6 (40%)	8 (53%)	2 (33%)	5 (33,3%)	0 (0%)
Eosinófilos	2 (13%)	1 (7%)	1 (17%)	1 (7%)	2 (13%)
Neutrófilos	5 (33%)	2 (13%)	1 (17%)	6 (40%)	0 (0%)

Tabla 40: Resumen de los resultados obtenidos en cada grupo en referencia a las lesiones cutáneas y en el estudio radiográfico e histológico.

ANTÍDOTO (n)	Lesión cutánea (placas y/o úlceras) ¹	Radiografía (diámetro mayor de 0,5 mm) ²	Histología (Calcio) ³
NO (15)	4 (27%)	6 (40%)	8 (53%)
SUERO SALINO (15)	6 (40%)	2 (13%)	5 (33%)
TRIAMCINOLONA ACETÓNIDO (6)	2 (33%)	2 (33%)	6 (100%)
HIALURONIDASA (15)	4 (27%)	0 (0%)	2 (13%)
TIOSULFATO SÓDICO (15)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)

1. Ratones con lesiones presentes en el momento en el que el animal fue sacrificado.

2. Ratones con depósitos de calcio mayor de 0,5 mm.

3. Ratones con depósitos de calcio en el estudio histológico.

4. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATONES

4.4. DISCUSIÓN

La extravasación de gluconato cálcico se produce cuando durante la administración de esta sustancia sale fuera de la vía empleada para su infiltración, provocando que se difunda el líquido por los tejidos blandos. Aunque se trata de un proceso poco frecuente las consecuencias de la extravasación de gluconato cálcico pueden derivar en complicaciones graves como la necrosis cutánea. Las lesiones adquieren mayor relevancia al tener en cuenta que es un proceso que ocurre con mayor frecuencia en niños, sobre todo en recién nacidos.

En 1936, Tumpeer y Denenholz¹⁸³ publican el primer caso de calcificación de partes blandas tras la inyección intramuscular de gluconato cálcico en el glúteo de un neonato. Ese mismo año Von Hofe y Jennings¹⁸⁴ publican otro caso de calcificación de partes blandas por infiltración intramuscular de la misma sustancia. En 1945 se documentó la muerte de un niño asociada a la infección de una calcinosis cutis producida por la inyección intramuscular de gluconato cálcico.¹⁸⁵

La vía de administración del gluconato cálcico se cambió de intramuscular a intravenosa en los años 40 por el peligro documentado de presentar calcificación de partes blandas,¹⁸⁶ pero no fue hasta los años 70-80 que no se comenzaron a documentar complicaciones por extravasación de gluconato cálcico intravenoso.^{157,187} Goldminz et al.¹⁵¹ publicaron en 1988 un estudio por el cual reportaban una incidencia del 8% de complicaciones tras la inyección de gluconato cálcico en prematuros.

Algunos casos publicados en la literatura de calcinosis asociada a la infiltración de gluconato cálcico no se produjeron por extravasación del mismo. Estos casos se debieron a la precipitación de calcio en la zona de la infiltración en un ambiente de hipercalcemia originada por la rápida administración del calcio¹⁸⁸, favorecido por lesiones locales en ocasiones por múltiples punciones asociadas a una vía periférica.¹⁸⁹

La edad extrema sigue siendo un factor de riesgo fundamental en este tipo de extravasaciones. Cobra especial importancia la extravasación de gluconato cálcico en neonatos. Los recién nacidos con patologías complejas que precisen de ingreso en UCI pueden requerir tratamiento intravenoso con calcio fundamentalmente en dos casos: en el tratamiento de la hipocalcemia y en el tratamiento de la hiperpotasemia.

En el caso de los neonatos existen una serie de factores de riesgo adicionales que incrementan la probabilidad de sufrir daño tisular como son la disminución de la circulación periférica (muchos casos precisan de tratamiento con aminas vasoactivas), la mayor laxitud del tejido subcutáneo y el mayor daño provocado con pequeños volúmenes con respecto a los adultos.⁸⁵ Otro factor de riesgo en estos niños es que se trate de un nacimiento pretérmino (menos de 32 semanas de gestación). La probabilidad de sufrir necrosis cutánea tras la extravasación aumenta de manera significativa en niños con edad gestacional menor de 28 semanas y con bajo peso extremo al nacer (menor de 1000 g)¹⁹⁰ donde la hiperpotasemia es una complicación común de los primeros días de vida en el 24-60% de los casos.²²

Otro factor de riesgo para que se produzcan depósitos de calcio tras la extravasación es el ambiente hipercalcemiante que puede presentar el paciente como consecuencia de algunas patologías como la insuficiencia renal (sobre todo en pacientes trasplantados), el hiperparatiroidismo, procesos cancerosos (metástasis óseas osteolíticas), etc, lo que potencia el efecto local del calcio extravasado. También tienen mayor riesgo aquellas patologías que por provocar hipocalcemia precisan de tratamiento con infiltración de calcio intravenoso en múltiples ocasiones (aumentando la probabilidad de extravasación), como en algunos procesos hematológicos.¹³⁸

Una peculiaridad del gluconato cálcico que lo diferencia de otras sustancias extravasadas es la doble vía de acción a la hora de producir daño tisular.

Por un lado se comporta como un agente vesicante hiperosmolar (660 mOsm/l) y por otro lado tiene la capacidad de producir depósitos de calcio en los tejidos, lo cual aumenta también su potencial para provocar daño tisular.

Bien es cierto, sin embargo, que al comparar su capacidad de producir daño tisular con otras formas de calcio como es el cloruro cálcico, el gluconato cálcico tiene menor osmolaridad y presenta menor riesgo de desarrollar necrosis, por lo que en la actualidad es un fármaco empleado con mayor frecuencia que el cloruro cálcico para el tratamiento de las hipocalcemias. Por otro lado, en 2014 Anger et al. publican un estudio en el que comprobaron que al mezclar el cloruro cálcico con dextrosa al 5% se reducía la reacción tisular local, lo que podría suponer un menor número de complicaciones con respecto a la infiltración de cloruro cálcico sin mezclar.¹⁹¹

En cualquier caso, la capacidad de las sales de calcio de producir depósitos se manifiesta como la presencia de cristales de hidroxapatita en los tejidos blandos.

El calcio absoluto extravasado es el predictor principal de la aparición de la necrosis tisular. Esto puede ser debido a que se produce la precipitación de las proteínas con las sales de calcio lo cual conlleva a la necrosis celular y también porque favorece la vasoconstricción de los vasos locales.¹⁶ Así mismo la reacción inflamatoria asociada a los depósitos de calcio pueden generar una vasculitis que también favorezca la aparición de necrosis.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos afirmar que existe relación directa y estadísticamente significativa entre la aparición de lesiones cutáneas y la presencia de depósitos de calcio tanto en el estudio radiográfico como histológico. De este modo, la prevención de la aparición de depósitos de calcio reduce la presencia de lesiones cutáneas.

4.4.1. Las lesiones de los tejidos blandos

Las lesiones producidas por la extravasación de gluconato cálcico se asocian a un proceso de inflamación aguda. Debido a este proceso las lesiones inicialmente se manifiestan por signos y síntomas que comprometen a la piel y el tejido subcutáneo. Estas lesiones observadas después de la extravasación son edema, eritema e induración. Con el paso de los días los depósitos de calcio van alterando la fisiología de los tejidos lo cual deriva en un proceso de inflamación subaguda. A partir de los 7-15 días aparecen placas de color blanquecino-amarillento relacionadas con los depósitos cristalinos e insolubles de fosfato cálcico, en la forma de hidroxapatita.¹⁶⁸ Estas placas pueden producir signos de sufrimiento cutáneo como la aparición de ampollas, las cuales en ocasiones tienen contenido blanquecino que se corresponde con el calcio precipitado en la piel. Estas lesiones pueden degenerar en necrosis cutánea.¹⁶⁰ Dichas lesiones provocan daños en los tejidos que, más allá de que en ocasiones precisen de tratamiento quirúrgico, suponen una carga mórbida añadida a pacientes que ya de por sí presentan patologías graves de base, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones asociadas.

Si no se produce la resolución temprana de las lesiones pueden derivar en un proceso inflamatorio crónico que prolongue la curación de la heridas hasta un periodo de entre 2 y 6 meses.^{150,153}

Además de las lesiones habituales también se ha publicado un caso en el que la extravasación de gluconato cálcico en el dorso de un pie produjo una reacción bullosa en la piel de la pierna que se resolvió en una semana.¹⁹²

En nuestra investigación en ningún caso se objetivó la aparición de eritema y el edema sólo fue objetivable justo después de la infiltración de las sustancias, con posterior resolución inmediata. En relación a las placas y a las úlceras y/o necrosis

cutánea en la primera valoración el día 7 tras la infiltración ya se objetivaba la presencia de lesiones de ambos tipos. Las lesiones fueron disminuyendo con el paso de los días en todos los grupos estudiados. Sin embargo, en nuestro caso no podemos aportar el tiempo total necesario para la curación completa por segunda intención ya que todos los animales fueron sacrificados a las 3 semanas (5 semanas para algunos ratones del estudio piloto).

4.4.2. Diagnóstico de imagen

El control radiográfico inicial tras una extravasación de gluconato cálcico no sirve de ayuda ya que las soluciones de calcio son radiolucientes inicialmente.¹⁵¹ La aparición de las calcificaciones en las pruebas de imagen se produce entre la primera y la tercera semana de la extravasación, y su desaparición se produce alrededor de las ocho y doce semanas.

En 1975 Lee y Gwinn describen los tres patrones que se visualizan en una radiografía tras producirse la extravasación de gluconato cálcico.¹⁷⁸

En el patrón **tipo 1** la calcificación se visualiza cerca del sitio de la inyección como una masa amorfa, simulando una miositis osificante o una periostitis si se produce cerca de un hueso.

En el patrón **tipo 2** la calcificación aparece de manera difusa en placas subcutáneas. Este patrón simula en neonatos una necrosis grasa y en niños mayores una dermatomiositis.

En el patrón **tipo 3** aparece calcificación vascular y/o perivascular. Este patrón simula los signos de la arterioesclerosis. Si este patrón se produce en el cuero cabelludo de un neonato las calcificaciones provocan el signo de la “vía de ferrocarril” similares a las de la enfermedad de Sturge-Weber, aunque esta última forma de calcificación no está por lo general presente durante el primer año de vida y, en general, se localiza en la región parieto-occipital posterior.

Según nuestro estudio la clasificación de Lee y Gwinn no parece adecuada para interpretar los hallazgos en la biopsia de ratón. Inicialmente se clasificaron los hallazgos radiográficos en cuatro patrones (sin depósitos; lesión puntiforme; varias

lesiones puntiformes; placa de calcio). El 68,97% de los casos con depósitos tenían un patrón puntiforme, el 17,24% tenían un patrón en varias lesiones y el 13,79% un patrón en placa de calcio.

Sin embargo, esta valoración es muy subjetiva por lo que para valorar los resultados de manera estadística se optó por clasificar los depósitos en función del tamaño, observando que la significación estadística aumentaba considerablemente en la relación entre los hallazgos radiográficos y las lesiones si tomábamos el límite para la significación de los depósitos a partir de 0,5 mm.

4.4.3. Diagnóstico histopatológico

Las lesiones producidas por la extravasación de gluconato cálcico no suelen precisar de estudio histológico para llevar a cabo un tratamiento adecuado por lo que, por lo general, dicho estudio queda relegado a casos excepcionales en la práctica clínica.

El estudio histológico se lleva cabo mediante la biopsia incisional o excisional de la lesión. Para su examen microscópico la tinción de H&E debería ser suficiente a la hora de diagnosticar la lesiones e incluso para objetivar si existen depósitos de calcio. En el caso de que haya dudas se pueden realizar las tinciones de Von Kossa y el rojo de alizarina, tinciones específicas para el calcio.

La mayoría de los casos publicados en la literatura de estudios histopatológicos tras la extravasación de gluconato cálcico muestran depósitos de calcio en la dermis. Otros hallazgos histológicos descritos son la presencia de necrosis, el infiltrado de linfocitos y los granulomas (también con mayor predominio en la dermis).

En nuestro estudio hemos comprobado que en el ratón la zona donde aparece el calcio con mayor frecuencia es en la fascia y/o músculo. Nuestros resultados no pretenden contradecir los resultados presentados en la literatura científica. Posiblemente la infiltración intencionada en el ratón no tenga la misma profundidad que la infiltración no intencionada en el humano, por lo que en nuestro estudio es más frecuente la presencia de calcio en capas más profundas.

4.4.4. Prevención y tratamiento de la extravasación de gluconato cálcico

La prevención de la extravasación del gluconato cálcico es el principal manejo de este tipo de procesos. Ya que los recién nacidos (sobre todo los nacidos pretérmino) presentan mayor riesgo de extravasación, deberemos mostrar especial vigilancia durante la infiltración de gluconato cálcico en estos pacientes. Las recomendaciones generales ya citadas en el apartado “*Prevención y tratamiento de la extravasación*” (página 59) también son aplicables en estos casos, sobre todo evitar la infiltración en catéteres de más de 24 horas y tras punciones repetidas.

Una vez instaurada la extravasación el manejo del paciente debe orientarse hacia la aplicación de **medidas antiedema**, es decir, elevar el miembro afectado. Existe también en este caso cierta controversia sobre si se debe aplicar **frío o calor local**. Aunque no hay ningún estudio que demuestre su eficacia, existen más casos tratados en la literatura con frío local que con calor. Si bien no se puede establecer cuál de los dos es más beneficioso de manera definitiva, sí que podemos justificar el mayor uso del frío por sus propiedades antiedema y antiinflamatorias.

En relación a la técnica de Gault, el propio autor realizó su técnica de *flushout* en 20 casos de extravasación de sales de calcio presentando buenos resultados.¹⁴⁵ (Ver “*Tratamiento quirúrgico de la extravasación*” en la página 70).

En relación a los **antídotos locales** empleados en la extravasación de sales de calcio no hay ensayos clínicos publicados, si bien hay algunos artículos sobre casos clínicos y estudios experimentales en animales en los que se probaron los antídotos con éxito.

En 1972, Pashchuk GA publicó un estudio experimental en el que trataban de encontrar un antídoto para prevenir las lesiones en la extravasación de cloruro cálcico mediante la infiltración de MgSO_4 .¹⁹³

Podo después, en el año 1974, Berger PE et al.⁴² publicaron un estudio en conejos sobre el efecto que producía la infiltración de gluconato cálcico subcutáneo. Para ello infiltraron 1 cc, 2 cc o 4 cc de gluconato cálcico en el tejido subcutáneo del muslo de 9 conejos y sacrificaron los conejos de manera secuencial hasta un máximo de 6 semanas para comprobar la evolución de las lesiones. Se realizaron radiografías y estudio histopatológico mediante tinción con H&E y Von Kossa. En el segundo día aparecieron eritema y algo de induración. Entre los cinco y siete días aumentó el eritema y la induración. A los diez días apareció una masa dura palpable. El grado del eritema y la induración fueron dosis dependientes, apareciendo necrosis sólo en un caso con 4 cc, mientras que el resto habían curado a las 6 semanas. El estudio histopatológico demostró un aumento de la eosinofilia, edema y marcada reacción histiocitaria, con calcificación del tejido muscular y de los vasos. En el estudio radiográfico aparecieron depósitos de calcio a partir del cuarto día, alcanzando el máximo a las 2 semanas. En nuestro caso no pudimos evidenciar la aparición de eritema ni la induración si bien se objetivaron lesiones cutáneas ya a los 7 días de la infiltración. En referencia al estudio radiográfico, no podemos aportar el momento en el que aparecen los depósitos de calcio ya que no disponemos de radiografías seriadas antes de las 3 semanas como en el estudio citado.

En nuestro caso hemos investigado el posible efecto que puedan tener algunos antídotos ante la extravasación de gluconato cálcico en ratones. Dichos antídotos son el suero salino, la triamcinolona acetónido, la hialuronidasa y el tiosulfato sódico.

4.4.4.1. Efectos del suero salino como antídoto

Una de las teorías que apoyan el empleo de antídotos en la extravasación de sustancias es que la sustancia que se infiltra como antídoto sirve como disolvente local para la sustancia infiltrada previamente, lo que debería reducir el efecto citotóxico del fármaco. En ese sentido la infiltración de suero salino o en menor medida el agua para dilución reducirían los efectos de cualquier fármaco extravasado.

En 1976, Heckler FR et al.¹⁹⁴ llevaron a cabo una investigación en ratas para comprobar la eficacia del uso de antídotos ante la extravasación de cloruro cálcico. Infiltraron 0,2 cc de cloruro cálcico al 10% ocasionando necrosis cutánea. Determinaron que la necrosis producida por la extravasación de una sal de calcio en el tejido subcutáneo parecía estar directamente relacionada con la concentración del ión libre de calcio (Ca^{++}). En el estudio determinaron también que la infiltración de hialuronidasa era más efectiva a la hora de prevenir las lesiones cutáneas si ésta se encontraba diluida en suero y se infiltraba un volumen 10 veces el que se extravasó inicialmente (lo cual reducía la toxicidad por el efecto dilucional).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la acción lesiva de la extravasación de sustancias juega un papel fundamental el efecto volumen a la hora de la aparición de lesiones en los tejidos blandos. Por lo tanto las teorías que apoyan la infiltración de líquidos en la zona donde se ha producido una extravasación previa tienen cierta controversia ya que el antídoto suma su volumen a la sustancia extravasada, lo que podría empeorar los síntomas.

En combinación de ambas teorías Gault publica en 1993¹⁴⁵ la técnica que recibiría su nombre mediante la cual se realizan incisiones en la zona de extravasación y se infiltra por ellas suero salino, permitiendo que el suero, en combinación con la sustancia extravasada, salgan por el resto de orificios y que este efecto lavado elimine el

fármaco del tejido subcutáneo. De este modo el suero no permanece en la zona extravasada por lo que no produce efecto volumen.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos afirmar que el beneficio que producen los antídotos empleados no puede ser justificado únicamente por el efecto dilucional. Por un lado el grupo en el que se infiltró suero salino como antídoto, aunque mejoró los resultados con respecto al grupo sin antídoto, no consiguió igualar a los grupos de tiosulfato sódico y de hialuronidasa. Por otro lado, y más importante, el grupo con triamcinolona acetónido, la cual había sido diluida en agua para dilución, obtuvo resultados incluso peores que el grupo sin antídoto. Con estos resultados podríamos plantear que el suero salino tiene un mayor efecto protector que el agua de dilución, si bien para estar seguros de esta afirmación habría que ampliar el estudio comparando sólo ambas sustancias. Dado que los otros antídotos estudiados son más eficaces no considero que dicho estudio pueda aportar información relevante para su aplicación en la práctica clínica.

4.4.4.2. Efectos de la hialuronidasa como antídoto

La hialuronidasa es una enzima que causa la despolimerización de ácidos polisacáridos tales como el ácido hialurónico y el condroitín sulfato, provocando una temporal disolución de la barrera intersticial. Esto favorece la distribución y la reabsorción de sustancias extravasadas (Ver "*Hialuronidasa*" en la página 64).

Heckler publicó en 1976 uno de los primeros estudios experimentales en ratas en el que se valoró la eficacia de la hialuronidasa en la extravasación de calcio (ya comentado en el apartado anterior). Al infiltrar 150 UI de hialuronidasa diluidas en suero isotónico consiguieron una eficacia del 100% en la prevención de la aparición de necrosis cutánea tras la extravasación de cloruro de calcio al 10%. Planteaban que el efecto de la hialuronidasa se combinaba con el efecto dilucional del suero salino.¹⁹⁴

En un estudio publicado por Lauri SW et al. en el año 1984¹²⁶ probaron la eficacia de la prevención de la aparición de necrosis cutánea en conejos tras la administración de una serie de sustancias y el empleo de hialuronidasa como antídoto. Entre dichas sustancias se empleó cloruro cálcico. Demostraron que el empleo de hialuronidasa tras la infiltración subcutánea de cloruro cálcico reducía la aparición de necrosis cutánea. También observaron que dicho efecto es significativo si la infiltración del antídoto se lleva a cabo durante la primera hora tras la extravasación. Comprobaron además que al infiltrar el mismo volumen de suero salino como antídoto no se producía efecto alguno, por lo que descartan que el beneficio de la hialuronidasa se deba sólo al efecto dilucional.

En 1990 Raszka et al.¹⁹⁵ dan un paso adelante al realizar el primer estudio en animal mayor en el que demuestran que la infiltración de hialuronidasa reduce el área de necrosis en la extravasación de cloruro cálcico en el cerdo. Dado que la piel del cerdo es histológicamente similar a la del humano este estudio vendría a demostrar que la

hialuronidasa es un antídoto eficaz en la extravasación de cloruro cálcico. Sin embargo, todos estos intentos por encontrar un antídoto se centraron en la extravasación de cloruro cálcico, sustancia que presenta mayor osmolaridad y aporta mayor cantidad de calcio que el gluconato cálcico, por lo que los resultados no pueden ser comparables.

En 2001 Casanova D et al.¹⁹⁶ publican un artículo en el que recogen 14 casos de neonatos que sufren extravasación en los que se empleaba la hialuronidasa como antídoto. Dos de los casos eran producidos por extravasación de sales de calcio. En uno de los casos la infiltración de hialuronidasa se produjo en las primeras 5 horas, con buen resultado. La otra se produjo más de 12 horas después de la extravasación, lo cual derivó en necrosis.

En nuestro caso no hemos podido demostrar que la hialuronidasa reduzca la aparición de lesiones cutáneas en relación con los grupos sin antídoto, con suero salino y con triamcinolona acetónido. Sin embargo, la hialuronidasa sí reduce los depósitos de calcio en el estudio histológico y radiológico de manera significativa. En relación al posible efecto dilucional también podemos afirmar que aunque parte del efecto beneficioso puede ser debido a la dilución ésta no lo justifica por completo ya que los ratones a los que se les infiltró suero presentaron mayores depósitos de calcio que a los que se les infiltró hialuronidasa. Por lo tanto, queda patente el efecto beneficioso de la hialuronidasa en la extravasación de gluconato cálcico.

4.4.4.3. Efectos del tiosulfato sódico como antídoto

El tiosulfato sódico se ha empleado con éxito para reducir los depósitos de calcio siendo administrado en diferentes pautas y vías de administración. Hay publicados artículos que hacen referencia al efecto beneficioso del tiosulfato sódico intravenoso y combinado con tiosulfato intralesional en pacientes que sufren calcifilaxia, sobre todo en aquellos que precisan diálisis por insuficiencia renal crónica.

47,54,56,57,62,197–200

Pasch A et al. publica en 2008²⁰¹ un estudio sobre el efecto de la infiltración de tiosulfato sódico intraperitoneal en la prevención de la aparición de calcifilaxia en ratas a las que se les inducía enfermedad renal crónica.

Salanova-Villanueva L et al. publican en el año 2011⁵⁶ un caso clínico en el que consiguen la remisión de los depósitos de calcio en un paciente a tratamiento con diálisis tras la retirada del acenocumarol y el inicio de una pauta de 80 ml de tiosulfato sódico al 25% (20 g) tres veces por semana post-hemodiálisis, con remisión de la lesiones a los dos meses.

En un artículo publicado en 2016 por Ossorio-García L et al.⁶⁶ presentaban un caso de calcifilaxia en una paciente de 51 años con insuficiencia renal terminal a tratamiento con diálisis, que tenía úlceras en abdomen y muslo derecho. Emplearon la combinación de tiosulfato sódico intravenoso (25 mg) tras la diálisis junto con alprostadil intravenoso (60 microgramos) durante la diálisis, combinado a su vez con infiltraciones ocasionales de tiosulfato sódico intralesional (1/6 molar, 10 ml) así como el empleo de oxígeno hiperbárico. En cinco meses consiguieron la remisión completa de las úlceras.

La terapia de tiosulfato sódico post-hemodiálisis se ha empleado con éxito en otros casos publicados en la literatura. La dosis empleada de tiosulfato oscila entre 12,5-25 mg tres veces por semana, consiguiendo resultados satisfactorios en la resolución de úlceras por calcifilaxia^{55,202} y de calcificación vascular⁶⁵.

Strazzula L et al. publicaron en el año 2013⁵⁷ un protocolo para el tratamiento de la calcifilaxia mediante tiosulfato sódico intralesional (en uno de los casos se combinó tiosulfato sódico intravenoso). Presentaron cuatro casos en los que se produjo la remisión de las lesiones en un plazo de 5-6 meses.

Wolf EK publica en el año 2008³⁵ un caso clínico de un paciente con calcinosis cutis en el contexto de lupus eritematoso sistémico. Se llevó a cabo la aplicación tópica de fomentos de tiosulfato sódico al 10% en compresas, cubierto por una matriz de poliuretano hidrofílica y aplicación tópica perilesional de corticoide. Consiguieron la remisión de los depósitos de calcio en 6 meses.

En 2009 Raffaella C¹³⁸ publica un caso de extravasación de gluconato cálcico en un niño de 5 años con leucemia linfocítica T, en el cual el tratamiento conservador no impidió que la calcificación de partes blandas empeorase. Tras una pauta de tratamiento con tiosulfato sódico intravenoso a 10 g/dosis (435 mg/kg) tres veces por semana se consiguió la curación de las lesiones en 3 meses. No obstante, no hemos encontrado ningún artículo que haga referencia al efecto protector del tiosulfato sódico intralesional en casos de extravasación de gluconato cálcico.

Estudios recientes ponen en tela de juicio si realmente el tiosulfato sódico evita la precipitación del calcio. In vitro el tiosulfato sódico no consigue disminuir el calcio en medios de cultivo^{203,204}. Sin embargo en otro estudio experimental publicado en 2014 se plantea que el tiosulfato sódico sí que reduce la calcificación de la grasa subcutánea.²⁰⁵

En una serie de cuatro casos publicada en 2016 no encontraban beneficio con el tiosulfato sódico intravenoso en la resolución de la calcinosis cutis en pacientes con tumores asociados a procesos autoinmunes.²⁰⁶

Se cree que los efectos beneficiosos del tiosulfato sódico se deben en parte a la solubilidad mejorada de los depósitos de calcio en solución acuosa.²⁰⁷ Los datos obtenidos en animales, utilizando perros machos normales y anúricos, demostraron que el tiosulfato sódico se distribuye rápidamente a lo largo del espacio extracelular. Durante la insuficiencia renal, la eliminación del tiosulfato se comprobó que se producía a través del sistema biliar, por lo que es un tratamiento eficaz en pacientes con insuficiencia renal.¹⁹⁷

El tiosulfato sódico se combina con las sales de calcio produciendo tiosulfato cálcico, una molécula mucho más soluble que facilita su reabsorción.¹⁶ La solubilidad aumenta entre 250-100.000 veces más que otras sales de calcio^{35,207} (Tabla 41).

Tabla 41: Relación de la solubilidad del tiosulfato cálcico con respecto a otras sales de calcio.²⁰⁷

AGENTE (sales de calcio)	FÓRMULA	RAZÓN DE SOLUBILIDAD
Oxalato	CaC_2O_4	100000
Fosfato	CaHPO_4	3600
Citrato	$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$	1000
Sulfato	CaSO_4	250

Además de favorecer la reabsorción del calcio, el tiosulfato sódico actúa como vasodilatador, lo cual reduce el riesgo de necrosis.⁶⁶

Los efectos adversos que se han descrito asociados a la administración intravenosa del tiosulfato sódico son náuseas, vómitos e hipernatremia. Se han descrito casos de

alteración del equilibrio ácido-base con acidosis metabólica con anión gap elevado sin clínica significativa.^{35,65} Dicha acidosis está relacionada con la producción de ácido tiosulfúrico. La acidosis asociada al tratamiento intravenoso con el tiosulfato sódico suele ser de carácter moderado y sólo ocasionalmente requiere de tratamiento mediante suplementos de bicarbonato sódico oral o mediante el aumento de las concentraciones de bicarbonato durante la diálisis. No se han documentado casos de complicaciones asociadas a la infiltración subcutánea de tiosulfato sódico.

Con nuestro estudio quedan demostrados los efectos beneficiosos a la hora de prevenir la aparición de lesiones así como de depósitos de calcio al emplear tiosulfato sódico como antídoto en la extravasación de gluconato cálcico. Tanto los depósitos de calcio hallados en las radiografías como en el estudio histológico demuestran que el tiosulfato sódico redujo la precipitación del calcio. Al igual que en el caso de la hialuronidasa, los efectos beneficiosos del tiosulfato sódico no pueden ser atribuidos exclusivamente al efecto dilucional ya que, como hemos explicado anteriormente, los casos en los que se infiltró suero salino o triamcinolona acetónido no consiguieron igualar los resultados del antídoto.

4.4.4.4. Efectos de la triamcinolona acetónido como antídoto

En 1978 Lee SS et al.¹³⁵ publicaron un caso de calcinosis cutis distrófica que trataron con inyecciones locales de triamcinolona diacetato 25 mg mensuales durante un año. Comprobaron mejoría significativa de las lesiones y de los hallazgos radiográficos.

En 1997 Ahn SK¹³³ publica el único estudio experimental hasta la fecha en conejos en el que demostraban los efectos beneficiosos de la triamcinolona acetónido ante la extravasación de gluconato cálcico. En el estudio objetivaron que la triamcinolona acetónido previene la aparición de necrosis cutánea y reduce los parámetros inflamatorios locales. El efecto puede ser debido a la supresión de los leucocitos y los mastocitos así como el aumento de la reabsorción del calcio. La dosis empleada fue de 0,5 cc de triamcinolona acetónido 10 mg/dl en conejos con un peso medio de 3,2 kg, es decir, una dosis aproximada de 0,6 mg/kg.

Sin embargo, dado que la triamcinolona acetónido no está indicada para su infiltración subcutánea en humanos por el riesgo de producir atrofia de la grasa y que está contraindicada en niños menores de 6 años, sobre todo en recién nacidos¹⁸⁰ (grupo de mayor frecuencia de extravasación de gluconato cálcico), consideramos que no debe emplearse para su uso en la extravasación de gluconato cálcico en humanos. La betametasona (Celestone cronodose ®) es otro corticoide que suele emplearse para su infiltración intradérmica, pero también está contraindicada su infiltración subcutánea²⁰⁸, por lo que tampoco podría plantearse su aplicación como antídoto.

Una complicación relativamente frecuente de las infiltraciones con corticoides es el proceso de esteatorrexis causante de una lipólisis del estrato subcutáneo. Suele acompañarse de una despigmentación cutánea en el punto de infiltración y de una depresión antiestética de la superficie corporal por la desaparición del tejido graso subyacente²⁰⁹ (Figura 33).



Figura 33: Cicatriz hundida en el hombro secundaria a la infiltración subcutánea accidental de triamcinolona acetónido para el tratamiento de cicatrices queloides. (Imagen cedida por el Dr. José Midón Míguez)

En nuestro estudio se empleó una dosis de 0,5 mg/kg de triamcinolona acetónido por ser la dosis recomendada para la infiltración subcutánea de corticoides en ratones. Los resultados obtenidos en nuestro estudio no muestran un mejor resultado que en el grupo sin antídoto. Estos resultados no pretenden contradecir los hallazgos de Anh SK ya que posiblemente en nuestro caso el animal de experimentación elegido (el ratón) no sea el adecuado para estudiar la triamcinolona acetónido. Puede que la dosis tan baja que se debe infiltrar no sea suficiente para contrarrestar los efectos del gluconato cálcico. El motivo de probar la triamcinolona acetónido en nuestro estudio fue el de comparar nuestros resultados obtenidos con el único estudio hasta la fecha publicado sobre el empleo de un antídoto en la extravasación de gluconato cálcico.

En relación con el estudio histopatológico realizado en nuestra investigación se observó que los hallazgos objetivados sugerían que la inflamación precede a la calcificación (y no al contrario). Es decir, la extravasación del medio hiperosmolar provoca una respuesta inflamatoria local que junto con la presencia de un medio rico en calcio favorece la precipitación del ión calcio. Esta teoría (que no queda totalmente demostrada con nuestros hallazgos) respaldaría los resultados obtenidos por Ahn, ya

que la disminución de la inflamación local mediante la infiltración de un corticoide sí que podrían prevenir los depósitos de calcio, pero sus beneficios no compensan el alto riesgo de presentar lipolisis subcutánea.

Igualmente, dado que queda demostrada de manera estadísticamente significativa la relación entre la presencia de calcio con la aparición de lesiones cutáneas, podemos asumir que las lesiones se producen directamente por los depósitos de calcio más allá de que el calcio se deposite asociado a la inflamación local (puede que influyan otros factores, como la osmolaridad del gluconato cálcico, pero lo cierto es que la precipitación del calcio es fundamental en la aparición del daño tisular). De este modo, consideramos que la prevención de los depósitos de calcio juega un papel más importante que la prevención de la inflamación local.

4.4.5. Limitaciones del estudio y estudios a desarrollar

En el presente trabajo se ha demostrado el efecto beneficioso de la hialuronidasa y sobre todo del tiosulfato sódico ante la extravasación de gluconato cálcico en ratones, pero se debe tener en cuenta que la piel del ratón presenta diferencias con respecto a la piel humana, por lo que los resultados obtenidos deben tomarse con cautela. El siguiente paso sería demostrar su eficacia en animal mayor. El cerdo tiene una piel de características similares a la piel humana por lo que habría que diseñar un modelo de experimentación en cerdo para valorar la eficacia de dichos antídotos previamente a su uso en humanos. Estos resultados podrían ser contrastados con los hallazgos de Raszka⁽¹⁹⁵⁾ en su estudio sobre la extravasación de cloruro de calcio en cerdo.

Considero que los resultados obtenidos en nuestro estudio han sido tan favorables que podríamos pensar en el empleo del tiosulfato sódico en la prevención de la calcificación de partes blandas más allá de la extravasación de gluconato cálcico. La demostración por parte de múltiples publicaciones científicas del efecto beneficioso del tiosulfato sódico sobre la calcifilaxia asociada a insuficiencia renal crónica y sobre las calcificaciones cardiovasculares podría extrapolarse a otras formas de calcificación de partes blandas. Entre otros podríamos pensar en el efecto que produciría en las entesopatías degenerativas que en ocasiones se asocian a depósitos de calcio. Conseguir curar las calcificaciones tendinosas en el manguito de los rotadores en el hombro o en el tendón de Aquiles podría suponer una mejora muy sustancial en la calidad de vida de los pacientes que sufren estas patologías. También podría ser beneficioso en el tratamiento de los depósitos de calcio ocasionados por síndromes asociados con la calcinosis cutis como la esclerodermia, el síndrome de Ehlers-Danlos, la dermatomiositis, etc.

Dado que las aplicaciones de la terapia con tiosulfato sódico son muy amplias investigaciones futuras determinarán si sus efectos beneficiosos pueden emplearse en otras patologías relacionadas con el calcio.

En relación con la calcificación de partes blandas se han estudiado otras opciones terapéuticas que, si bien no están relacionadas con la extravasación de gluconato cálcico, habría que tener en cuenta por su posible aplicación futura para evitar la calcifilaxia. Entre ellas se encuentran fármacos como los bifosfonatos que inhiben la formación de hidroxapatita. Otros como los fitatos (mio-inositol-hexafosfato) han mostrado ser útiles en estudios experimentales en relación con la calcificación cardiovascular, así como en la osteoporosis y la prevención de cálculos renales.^{210,211} Estudios experimentales demuestran que el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) son eficaces en la prevención de la calcificación cardiovascular.²⁰⁴ Se ha comprobado también de manera experimental en ratas los efectos beneficiosos para reducir la calcificación cutánea de la aplicación de mio-inositol-hexafosfato en crema.²¹² También se ha planteado en la literatura que el déficit de fitato en plasma puede estar en relación con la aparición de tendinopatías calcificantes.²¹³

Todos estos fármacos podrían ser valorados en el futuro a la hora de llevar a cabo nuevos proyectos de investigación para comprobar sus posibles efectos sobre la prevención de la aparición de lesiones y de depósitos de calcio producidos por la extravasación de gluconato cálcico.

4. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATONES

4.5. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas del presente trabajo atendiendo a los objetivos marcados son las siguientes:

OBJETIVO PRINCIPAL

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio quedan demostrados los efectos beneficiosos de la hialuronidasa y del tiosulfato sódico a la hora de prevenir los depósitos de calcio en los tejidos blandos, así como la capacidad de reducir las lesiones cutáneas por parte del tiosulfato sódico tras la extravasación de gluconato cálcico, y que dichos efectos no se deben exclusivamente a la dilución provocada por los antídotos infiltrados.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- En los tejidos blandos del ratón, a partir de 0,12 cc de gluconato cálcico extravasado y en un plazo de tres semanas se producen depósitos de calcio cuantificables mediante mamografía y estudio histológico.
- 2- Los ratones que sufrieron depósitos de calcio presentaron úlceras cutáneas y, en algunos casos, se objetivaron a simple vista los depósitos de calcio como placas blanquecinas en la piel.
- 3- No se produjeron efectos adversos objetivables en relación con los antídotos empleados.
- 4- Los depósitos de calcio se produjeron en su mayor parte en la fascia y/o músculo, provocando fibrosis y atrofia. En la dermis los depósitos de calcio producían fibrosis y en algunos casos necrosis. En los vasos provocaban vasculitis.
- 5- Los depósitos se presentaban en tres formas distintas en el estudio radiográfico: una única lesión puntiforme, múltiples lesiones puntiformes y placas de calcio. Se consideraron significativos los depósitos mayores de 0,5 mm por su relación con la aparición de lesiones cutáneas.

5.BIBLIOGRAFÍA

1. Chu DH. Development and structure of skin. En: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. Mc Graw Hill; 2008.
2. Mihm MC, Kibbi AG, Wolff K. Basic Pathologic Reactions of the Skin. En: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. Mc Graw Hill; 2008.
3. Park H-Y, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Biology of Melanocytes. En: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. Mc Graw Hill; 2008.
4. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of Hair Follicles. En: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. McGraw-Hill; 2008.
5. Mescher AL. Muscle Tissue. En: Junqueira's Basic Histology [Internet]. 13.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2013 [citado 12 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=57331640>
6. Yoshizawa K, Yuki M, Tsubura A. Drug-Induced Cutaneous Toxicity. 2016 [citado 8 de diciembre de 2016]; Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/toxicology-new-aspects-to-this-scientific-conundrum/drug-induced-cutaneous-toxicity>
7. Singh J, Paliwal VK, Bhargava P, Mathur DK. Idiopathic Calcinosis Cutis Universalis Treated Successfully with Oral Diltiazem-A Case Report. *Pediatr Dermatol.* septiembre de 2017;34(5):e241-4.
8. Dias CRB, Leite HP, Nogueira PCK, Brunow de Carvalho W. Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit. *J Crit Care.* octubre de 2013;28(5):810-5.
9. Albalade Ramón M, De Sequera Ortiz P, Rodríguez Portillo M. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. En: Lorenzo V, López Gómez JM, (Eds) *Nefrología al día* [Internet]. [citado 12 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-trastornos-del-calcio-el-fosforo-el-magnesio-21>
10. Khosla S. Hipercalcemia e hipocalcemia. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18º. México: McGraw-Hill; 2012.
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Carbonato cálcico. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2016 [citado 18 de diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72175/72175_ft.pdf
12. Sharma S, Hackett R, Webb R, Macpherson D, Wilson A. Severe tissue necrosis following intra-arterial injection of endodontic calcium hydroxide: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mayo de 2008;105(5):666-9.
13. Ioannidis K, Thomaidis V, Fiska A, Lambrianidis T. Lack of periradicular healing and gradually increasing swelling two years after intentional extrusion of calcium hydroxide into periapical lesion: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* junio de 2010;109(6):e86-91.
14. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Suplecal Mini-plasco solución inyectable. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citado 27 de diciembre de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69465/FT_69465.pdf
15. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el usuario. Cloruro de Calcio Braun 100mg/ml. Solución inyectable [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2015.

Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/49072/49072_p.pdf

16. Reynolds PM, MacLaren R, Mueller SW, Fish DN, Kiser TH. Management of Extravasation Injuries: A Focused Evaluation of Noncytotoxic Medications. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 de junio de 2014;34(6):617-32.
17. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int.* marzo de 2016;89(3):546-54.
18. Mount DB. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J *Harrison Principios de Medicina Interna.* 18º. México: McGraw-Hill; 2012.
19. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de octubre de 2008;(4):CD006163.
20. Fernández R, Macuarisma Lezama P. Validación de dos escalas de valor pronóstico en niños que ingresan a UCI. *Arch Venez Pueric Pediatr.* diciembre de 2010;73(4):003-7.
21. Janjua HS, Mahan JD, Patel HP, Mentser M, Schwaderer AL. Continuous infusion of a standard combination solution in the management of hyperkalemia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* agosto de 2011;26(8):2503-8.
22. Enomoto M, Minami H, Takano T, Katayama Y, Lee YK. High-dose calcium reduces early-onset hyperkalemia in extremely preterm neonates. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* diciembre de 2012;54(6):918-22.
23. Kilbride HW, Cater G, Warady BA. Early onset hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 1988;8(3):211-4.
24. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari AK, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr.* febrero de 2008;75(2):165-9.
25. Khan MAG, Upadhyay A, Chikanna S, Jaiswal V. Efficacy of prophylactic intravenous calcium administration in first 5 days of life in high risk neonates to prevent early onset neonatal hypocalcaemia: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* noviembre de 2010;95(6):F462-463.
26. Csoma ZR, Meszes A, Ábrahám R, Kemény L, Tálosi G, Doró P. Iatrogenic Skin Disorders and Related Factors in Newborn Infants. *Pediatr Dermatol.* septiembre de 2016;33(5):543-8.
27. Wilkins CE, Emmerson AJB. Extravasation injuries on regional neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mayo de 2004;89(3):F274-275.
28. Ly C. [The care of skin lesions caused by extravasation of intravenous fluids in peripheral venous perfusion]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* septiembre de 2017;24(9):884-93.
29. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol.* octubre de 1998;39(4 Pt 1):527-44; quiz 545-6.
30. Walsh JS, Fairley JA. Cutaneous Mineralization and Ossification. En: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. McGraw-Hill; 2008.
31. Moss MJ, Urist MR. EXPERIMENTAL CUTANEOUS CALCINOSIS. *Arch Pathol.* agosto de 1964;78:127-33.
32. Moss J, Syrengelas A, Antaya R, Lazova R. Calcinosis cutis: a complication of intravenous administration of calcium gluconate. *J Cutan Pathol.* 1 de septiembre de 2006;33:60-2.
33. Rodríguez-Cano L, García-Patos V, Creus M, Bastida P, Ortega JJ, Castells A. Childhood calcinosis cutis. *Pediatr Dermatol.* abril de 1996;13(2):114-7.

34. Vaccari S, Ismaili A, Barisani A, Neri I, Patrizi A. Solitary erythematous, tender plaque of the heel in a young infant. *Dermatol Online J.* septiembre de 2013;19(9):19617.
35. Wolf EK, Smidt AC, Laumann AE. Topical sodium thiosulfate therapy for leg ulcers with dystrophic calcification. *Arch Dermatol.* 1 de diciembre de 2008;144(12):1560-2.
36. Pugashetti R, Shinkai K, Ruben BS, Grossman ME, Maldonado J, Fox LP. Calcium may preferentially deposit in areas of elastic tissue damage. *J Am Acad Dermatol.* febrero de 2011;64(2):296-301.
37. Adam A, Rakhit G, Beeton S, Mitchenere P. Extensive subcutaneous calcification following injections of pitressin tannate. *Br J Radiol.* octubre de 1984;57(682):921-2.
38. Hironaga M, Fujigaki T, Tanaka S. Cutaneous calcinosis in a neonate following extravasation of calcium gluconate. *J Am Acad Dermatol.* marzo de 1982;6(3):392-5.
39. Jiménez-Gallo D, Ossorio-García L, Linares-Barrios M. Calcinosis Cutis and Calciphylaxis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* diciembre de 2015;106(10):785-94.
40. Johnson RC, Fitzpatrick JE, Hahn DE. Calcinosis cutis following electromyographic examination. *Cutis.* septiembre de 1993;52(3):161-4.
41. Puig L, Rocamora V, Romaní J, Saavedra M, Alomar A. Calcinosis cutis following calcium chloride electrode paste application for auditory-brainstem evoked potentials recording. *Pediatr Dermatol.* febrero de 1998;15(1):27-30.
42. Berger PE, Heidelberger KP, Poznanski AK. Extravasation of calcium gluconate as a cause of soft tissue calcification in infancy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* mayo de 1974;121(1):109-17.
43. Puvabanditsin S, Garrow E, Titapiwatanakun R, Getachew R, Patel JB. Severe calcinosis cutis in an infant. *Pediatr Radiol.* mayo de 2005;35(5):539-42.
44. Coban YK, Aytekin AH, Aydin EN. Idiopathic calcinosis cutis of the vulva. *Indian J Dermatol.* noviembre de 2013;58(6):464-6.
45. Aksoy HM, Ozdemir R, Karaaslan O, Tiftikcioglu YO, Oruç M, Koçer U. Incidental idiopathic calcinosis cutis in a rhytidectomy patient. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* agosto de 2004;30(8):1145-7.
46. Matsuoka Y, Miyajima S, Okada N. A case of calcinosis universalis successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol.* noviembre de 1998;25(11):716-20.
47. Ossorio-García L, Jiménez-Gallo D, Arjona-Aguilera C, Linares-Barrios M. Intralesional Sodium Thiosulfate to Treat Calciphylaxis. *Actas Dermosifiliogr.* mayo de 2016;107(4):359-62.
48. Reiter N, El-Shabrawi L, Leinweber B, Berghold A, Aberer E. Calcinosis cutis: Part II. Treatment options. *J Am Acad Dermatol.* julio de 2011;65(1):15-22.
49. Rüniger TM, DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Hereditary Disorders of Genome Instability and DNA Repair. En: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. McGraw-Hill;
50. Jucglà A, Sais G, Curco N, Marcoval J, Moreno A, Peyri J. Calcinosis cutis following liver transplantation: a complication of intravenous calcium administration. *Br J Dermatol.* febrero de 1995;132(2):275-8.
51. Muñoz SH, Villa CAB, Toro MJS, Valencia CAR. Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev Colomb Nefrol.* 20 de marzo de 2015;2(1):63-70.

52. Selye H. Calciphylaxis. En: Chicago: University of Chicago Press. 1962.
53. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Kidney Dis*. 1 de julio de 2015;66(1):133-46.
54. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. junio de 2004;43(6):1104-8.
55. Egido EM, Medina AÁ, Gálvez ACR, Pin ML, Pino ADD. Tiosulfato sódico para el tratamiento de la calcifilaxia inducida por acenocumarol en un paciente sin enfermedad renal crónica. *Farm Hosp*. 1 de mayo de 2017;41(03):425-7.
56. Salanova Villanueva L, Sánchez González MC, Sánchez Tomero JA, Sanz P. Successful treatment with sodium thiosulfate for calcific uraemic arteriopathy. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2011;31(3):366-8.
57. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, et al. INtralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 1 de agosto de 2013;149(8):946-9.
58. Luo M, Dong H, Zhu Y, Chen J, Zhang H, Li L. POEMS syndrome initially presenting with acral dermatitis. *Int J Dermatol*. 1 de diciembre de 2016;55(12):e612-5.
59. Prados-Garrido MD, Bover J, González-Álvarez MT, Hervás JG, Ocharan-Corcuera J, Foraster A, et al. 2010 - Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). *Dial Traspl*. 2011;32(3):108-18.
60. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2011;31 Suppl 1:3-32.
61. Naik BJ, Lynch DJ, Slavcheva EG, Beissner RS. Calciphylaxis: medical and surgical management of chronic extensive wounds in a renal dialysis population. *Plast Reconstr Surg*. enero de 2004;113(1):304-12.
62. Malbos S, Ureña-Torres P, Bardin T, Ea H-K. Sodium thiosulfate is effective in calcific uremic arteriopathy complicating chronic hemodialysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. enero de 2016;83(1):89-92.
63. Sanguankeo A, Thamcharoen N, Upala S. Calciphylaxis in a nondialysis patient treated with sodium thiosulfate and high dose of oxygen. *Clin Nephrol*. 14 de noviembre de 2016;
64. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci*. febrero de 2016;351(2):217-27.
65. Mathews SJ, de Las Fuentes L, Podaralla P, Cabellon A, Zheng S, Bierhals A, et al. Effects of sodium thiosulfate on vascular calcification in end-stage renal disease: a pilot study of feasibility, safety and efficacy. *Am J Nephrol*. 2011;33(2):131-8.
66. Ossorio-García L, Jiménez-Gallo D, Arjona-Aguilera C, Linares-Barrios M. Multimodal Treatment of Calciphylaxis With Sodium Thiosulfate, Alprostadil, and Hyperbaric Oxygen Therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 18 de mayo de 2016;
67. Lee TG, Chung S, Chung YK. A retrospective review of iatrogenic skin and soft tissue injuries. *Arch Plast Surg*. julio de 2012;39(4):412-6.
68. U.S.Department of Health and Human Services,. National Institutes of Health, National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (V4.0, May 2009), [Internet]. 2009. Disponible en:

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/14_QuickReference_8.5x11.pdf

CTCAE_4.03_2010-06-

69. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. [Update in the management of extravasations of cytostatic agent]. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. febrero de 2012;36(1):34-42.
70. Le A, Patel S. Extravasation of Noncytotoxic Drugs: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother*. 8 de abril de 2014;48(7):870-86.
71. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2016;7(1):87-97.
72. Pacheco Compañía FJ, Gago Vidal B, Méndez Díaz C. [Extravasation of contrast media at the puncture site: Strategies for managment]. *Radiología*. agosto de 2014;56(4):295-302.
73. Hannon MG, Lee SK. Extravasation Injuries. *J Hand Surg*. diciembre de 2011;36(12):2060-5.
74. Loth TS, Eversmann WW. Extravasation injuries in the upper extremity. *Clin Orthop*. noviembre de 1991;(272):248-54.
75. Alfaro-Rubio A, Sanmartín O, Requena C, Llombart B, Botella-Estrada R, Nagore E, et al. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de abril de 2006;97(3):169-76.
76. Ghanem AM, Mansour A, Exton R, Powell J, Mashhadi S, Bulstrode N, et al. Childhood extravasation injuries: improved outcome following the introduction of hospital-wide guidelines. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. abril de 2015;68(4):505-18.
77. Millam DA. Managing complications of i.v. therapy (continuing education credit). *Nursing (Lond)*. marzo de 1988;18(3):34-43.
78. Nandiolo-Anelone KR, Allah KC, Cissé L, Bankolé SR, Oulaï M, Aké AYL. [Extravasation injuries in newborns: our experience about 15 cases]. *Chir Main*. febrero de 2014;33(1):44-50.
79. Sivrioğlu N, Irkören S. Versajet hydrosurgery system in the debridement of skin necrosis after Ca gluconate extravasation: report of 9 infantile cases. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2014;48(1):6-9.
80. Restieaux M, Maw A, Broadbent R, Jackson P, Barker D, Wheeler B. Neonatal extravasation injury: prevention and management in Australia and New Zealand-a survey of current practice. *BMC Pediatr*. 2013;13:34.
81. Lauvin R, Miglianico L, Hellegouarc'h R. Skin cancer occurring 10 years after the extravasation of doxorubicin. *N Engl J Med*. 16 de marzo de 1995;332(11):754.
82. Shapiro J, Richardson GE. Paclitaxel-induced «recall» soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. octubre de 1994;12(10):2237-8.
83. Meehan JL, Sporn JR. Case report of Taxol administration via central vein producing a recall reaction at a site of prior Taxol extravasation. *J Natl Cancer Inst*. 17 de agosto de 1994;86(16):1250-1.
84. Cohan RH, Ellis JH, Garner WL. Extravasation of radiographic contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Radiology*. septiembre de 1996;200(3):593-604.
85. Paquette V, McGloin R, Northway T, Dezorzi P, Singh A, Carr R. Describing

Intravenous Extravasation in Children (DIVE Study). *Can J Hosp Pharm.* septiembre de 2011;64(5):340-5.

86. Stanley MD, Meister E, Fuschuber K. Infiltration during intravenous therapy in neonates: comparison of Teflon and Vialon catheters. *South Med J.* septiembre de 1992;85(9):883-6.

87. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, Franklin M, LeDonne J, Papke-O'Donnell L, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc.* agosto de 2009;32(4):203-11.

88. Czerkiewicz I. Trastornos de la osmolaridad. Interpretación y diagnóstico etiológico. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2004;38(2):203-20.

89. Bellin M-F, Jakobsen JA, Tomassin I, Thomsen HS, Morcos SK, Thomsen HS, et al. Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management. *Eur Radiol.* noviembre de 2002;12(11):2807-12.

90. Elam EA, Dorr RT, Lagel KE, Pond GD. Cutaneous ulceration due to contrast extravasation. Experimental assessment of injury and potential antidotes. *Invest Radiol.* enero de 1991;26(1):13-6.

91. Amaral JG, Traubici J, BenDavid G, Reintamm G, Daneman A. Safety of power injector use in children as measured by incidence of extravasation. *AJR Am J Roentgenol.* agosto de 2006;187(2):580-3.

92. Miles SG, Rasmussen JF, Litwiller T, Osik A. Safe use of an intravenous power injector for CT: experience and protocol. *Radiology.* julio de 1990;176(1):69-70.

93. Schaverien MV, Evison D, McCulley SJ. Management of large volume CT contrast medium extravasation injury: technical refinement and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* mayo de 2008;61(5):562-5.

94. Steiert A, Hille U, Burke W, Gohritz A, Zilz S, Herold C, et al. Subcutaneous wash-out procedure (SWOP) for the treatment of chemotherapeutic extravasations. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* febrero de 2011;64(2):240-7.

95. Okuda H, Masatsugu A, Takako S, Arai R. Skin Necrosis Due to the Extravasation of Irritant Anticancer Agents. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1 de noviembre de 2017;

96. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hematological therapies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* junio de 2004;15(6):858-62.

97. Ramírez Ribelles C, Sánchez Fuster MA, Pamies Guilabert J. [Iodinated contrast agents used in Radiology]. *Radiologia.* junio de 2014;56 Suppl 1:12-20.

98. Sbitany H, Koltz PF, Mays C, Girotto JA, Langstein HN. CT contrast extravasation in the upper extremity: Strategies for management. *Int J Surg.* 2010;8(5):384-6.

99. Cohan RH, Leder RA, Bolick D, Herzberg AJ, Hedlund LW, Wheeler CT, et al. Extravascular extravasation of radiographic contrast media. Effects of conventional and low-osmolar agents in the rat thigh. *Invest Radiol.* mayo de 1990;25(5):504-10.

100. Valanju P, Moisisidis E, Waugh R, Pennington D, Lee K, Gault DT. Management of contrast extravasation injury of the forearm during computed tomography. *ANZ J Surg.* junio de 2004;74(6):497-8.

101. Weinreb JC. Which Study When? Is Gadolinium-enhanced MR Imaging Safer than Iodine-enhanced CT? *1. Radiology.* 1 de octubre de 2008;249(1):3-8.

102. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging JMRI*. noviembre de 2012;36(5):1060-71.
103. McAlister WH, McAlister VI, Kissane JM. The effect of Gd-dimeglumine on subcutaneous tissues: a study with rats. *AJNR Am J Neuroradiol*. abril de 1990;11(2):325-7.
104. Cohan RH, Leder RA, Herzberg AJ, Hedlund LW, Wheeler CT, Beam CA, et al. Extravascular toxicity of two magnetic resonance contrast agents. Preliminary experience in the rat. *Invest Radiol*. marzo de 1991;26(3):224-6.
105. Seyfer AE. Upper extremity injuries due to medications. *J Hand Surg*. septiembre de 1987;12(5 Pt 1):744-50.
106. Park HJ, Kim KH, Lee HJ, Jeong EC, Kim KW, Suh DI. Compartment syndrome due to extravasation of peripheral parenteral nutrition: extravasation injury of parenteral nutrition. *Korean J Pediatr*. noviembre de 2015;58(11):454-8.
107. Levy SB, Rosh AJ. Images in emergency medicine. Dextrose extravasation causing skin necrosis. *Ann Emerg Med*. septiembre de 2006;48(3):236, 239.
108. Onesti MG, Carella S, Maruccia M, Ciotti M, Scuderi N. The use of hyalomatrix PA in the treatment of extravasation affecting premature neonates. *Plast Reconstr Surg*. enero de 2012;129(1):219e-221e.
109. Shibata Y, Yokooji T, Itamura R, Sagara Y, Taogoshi T, Ogawa K, et al. Injury due to extravasation of thiopental and propofol: Risks/effects of local cooling/warming in rats. *Biochem Biophys Rep*. diciembre de 2016;8:207-11.
110. Rao VK, Feldman PD, Dibbell DG. Extravasation injury to the hand by intravenous phenytoin. Report of three cases. *J Neurosurg*. junio de 1988;68(6):967-9.
111. De Souza BA, Shibu M. Painless acyclovir extravasation injury in a diabetic. *Br J Plast Surg*. abril de 2002;55(3):264.
112. McCullen KL, Pieper B. A retrospective chart review of risk factors for extravasation among neonates receiving peripheral intravascular fluids. *J Wound Ostomy Cont Nurs Off Publ Wound Ostomy Cont Nurses Soc*. abril de 2006;33(2):133-9.
113. Harris PA, Bradley S, Moss AL. Limiting the damage of iatrogenic extravasation injury in neonates. *Plast Reconstr Surg*. marzo de 2001;107(3):893-4.
114. Rose TA, Choi JW. Intravenous Imaging Contrast Media Complications: The Basics That Every Clinician Needs to Know. *Am J Med*. septiembre de 2015;128(9):943-9.
115. Loth TS, Jones DE. Extravasations of radiographic contrast material in the upper extremity. *J Hand Surg*. mayo de 1988;13(3):395-8.
116. Payne AS, Buter J. Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic vesicants [Internet]. Uptodate. 2017 [citado 27 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/extravasation-injury-from-chemotherapy-and-other-non-antineoplastic-vesicants?source=search_result&search=extravasation&selectedTitle=1~150
117. Mateu J, Massó-Muniesa J, Clopés A, Òdena E, Trullàs M. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. *Farm Hosp*. 1997;21(4):187-94.
118. Ching D, Wong KY. Pediatric Extravasation Injury Management: A Survey Comparing 10 Hospitals. *Pediatr Neonatol*. 18 de marzo de 2017;

119. Gil JA, Shah KN, Suarez L, Weiss A-PC. Upper-Extremity Extravasation: Evaluation, Management, and Prevention. *JBJS Rev.* 8 de agosto de 2017;
120. Sonis JD, Gottumukkala RV, Glover M, Yun BJ, White BA, Kalra MK, et al. Implications of iodinated contrast media extravasation in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 7 de noviembre de 2017;
121. Buchanan GR, Buchsbaum HJ, O'Banion K, Gojer B. Extravasation of dactinomycin, vincristine, and cisplatin: studies in an animal model. *Med Pediatr Oncol.* 1985;13(6):375-80.
122. Park KS, Kim SH, Park JH, Han MC, Kim DY, Kim SJ. Methods for mitigating soft-tissue injury after subcutaneous injection of water soluble contrast media. *Invest Radiol.* abril de 1993;28(4):332-4.
123. Larson DL. What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents? *Plast Reconstr Surg.* marzo de 1985;75(3):397-405.
124. Hastings-Tolsma MT, Yucha CB, Tompkins J, Robson L, Szeverenyi N. Effect of warm and cold applications on the resolution of i.v. infiltrations. *Res Nurs Health.* junio de 1993;16(3):171-8.
125. Onesti MG, Carella S, Fioramonti P, Scuderi N. Chemotherapy Extravasation Management: 21-Year Experience. *Ann Plast Surg.* 12 de septiembre de 2017;
126. Laurie SW, Wilson KL, Kernahan DA, Bauer BS, Vistnes LM. Intravenous extravasation injuries: the effectiveness of hyaluronidase in their treatment. *Ann Plast Surg.* septiembre de 1984;13(3):191-4.
127. Wiegand R, Brown J. Hyaluronidase for the management of dextrose extravasation. *Am J Emerg Med.* febrero de 2010;28(2):257.e1-2.
128. Dorr RT, Snead K, Liddil JD. Skin ulceration potential of paclitaxel in a mouse skin model in vivo. *Cancer.* 1 de julio de 1996;78(1):152-6.
129. Dorr RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev.* marzo de 1990;4(1):41-60.
130. Zimmet SE. Hyaluronidase in the prevention of sclerotherapy-induced extravasation necrosis. A dose-response study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* enero de 1996;22(1):73-6.
131. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. *Semin Oncol Nurs.* febrero de 2011;27(1):82-90.
132. Marshall RF, Arthaud LE, MacDonald JR. Evaluation of antidotes for extravasation injury produced by 6-hydroxymethylacylfulvene (MGI 114), a novel cytotoxic antitumor agent, in an intradermal toxicity model in rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45(5):397-401.
133. Ahn SK, Kim KT, Lee SH, Hwang SM, Choi EH, Choi S. The Efficacy of Treatment with Triamcinolone Acetonide in Calcinosis Cutis Following Extravasation of Calcium Gluconate: A Preliminary Study. *Pediatr Dermatol.* 1 de marzo de 1997;14(2):103-9.
134. Ruiz Genao D, Torrelo Fernández A, Zambrano Zambrano A. Necrosis cutánea por extravasación de gluconato cálcico en un neonato. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 1 de marzo de 2003;94(2):123-4.
135. Lee SS, Felsenstein J, Tanzer FR. Calcinosis cutis circumscripta. Treatment with an intralesional corticosteroid. *Arch Dermatol.* julio de 1978;114(7):1080-1.
136. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol.* mayo de 1982;118(5):366-7.
137. Selk N, Rodby RA. Unexpectedly Severe Metabolic Acidosis Associated with

Sodium Thiosulfate Therapy in a Patient with Calcific Uremic Arteriopathy. *Semin Dial.* 1 de enero de 2011;24(1):85-8.

138. Raffaella C, Annapaola C, Tullio I, Angelo R, Giuseppe L, Simone C. Successful Treatment of Severe Iatrogenic Calcinosis Cutis with Intravenous Sodium Thiosulfate in a Child Affected by T-Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Dermatol.* 1 de mayo de 2009;26(3):311-5.

139. Owen OE, Dellatorre DL, Van Scott EJ, Cohen MR. Accidental intramuscular injection of mechlorethamine. *Cancer.* 15 de abril de 1980;45(8):2225-6.

140. Dorr RT, Soble M, Alberts DS. Efficacy of sodium thiosulfate as a local antidote to mechlorethamine skin toxicity in the mouse. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1988;22(4):299-302.

141. Neuwelt EA, Gilmer-Knight K, Lacy C, Nicholson HS, Kraemer DF, Doolittle ND, et al. Toxicity profile of delayed high dose sodium thiosulfate in children treated with carboplatin in conjunction with blood-brain-barrier disruption. *Pediatr Blood Cancer.* agosto de 2006;47(2):174-82.

142. Plum M, Moukhachen O. Alternative Pharmacological Management of Vasopressor Extravasation in the Absence of Phentolamine. *P T Peer-Rev J Formul Manag.* septiembre de 2017;42(9):581-92.

143. Sommer NZ, Bayati S, Neumeister M, Brown RE. Dapsone for the treatment of doxorubicin extravasation injury in the rat. *Plast Reconstr Surg.* mayo de 2002;109(6):2000-5.

144. Yilmaz M, Demirdover C, Mola F. Treatment options in extravasation injury: an experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg.* junio de 2002;109(7):2418-23.

145. Gault DT. Extravasation injuries. *Br J Plast Surg.* marzo de 1993;46(2):91-6.

146. Napoli P, Corradino B, Badalamenti G, Tripoli M, Vieni S, Furfaro MF, et al. Surgical treatment of extravasation injuries. *J Surg Oncol.* 15 de septiembre de 2005;91(4):264-8; discussion 268-269.

147. Vandeweyer E, Heymans O, Deraemaeker R. Extravasation injuries and emergency suction as treatment. *Plast Reconstr Surg.* enero de 2000;105(1):109-10.

148. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* octubre de 2012;23 Suppl 7:vii167-173.

149. Andrés AM, Burgos L, López Gutiérrez JC, Encinas JL, Díaz M, Rivas S, et al. [Treatment protocol for extravasation lesions]. *Cirugia Pediatr Organo Of Soc Espanola Cirugia Pediatr.* julio de 2006;19(3):136-9.

150. Chen T-K, Yang C-Y, Chen S-J. Calcinosis cutis complicated by compartment syndrome following extravasation of calcium gluconate in a neonate: a case report. *Pediatr Neonatol.* agosto de 2010;51(4):238-41.

151. Goldminz D, Barnhill R, McGuire J, Stenn KS. Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol.* junio de 1988;124(6):922-5.

152. Roberts JR. Cutaneous and subcutaneous complications of calcium infusions. *JACEP.* enero de 1977;6(1):16-20.

153. Soon SL, Chen S, Warshaw E, Caughman SW. Calcinosis cutis as a complication of parenteral calcium gluconate therapy. *J Pediatr.* mayo de 2001;138(5):778.

154. Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Tatli MM. Extravasation and extra vigilance. *J Vasc Access.* junio de 2013;14(2):201.

155. Wolfe MS, North ER. Extravasation of injected calcium solution leading to calcifications in the upper extremity of the neonate. Report of a case. *J Bone Joint Surg Am.* abril de 1983;65(4):558-9.
156. Ravenel SD. Cellulitis from extravasation of calcium gluconate simulating osteomyelitis. *Am J Dis Child* 1960. abril de 1983;137(4):402-3.
157. Balsam D, Goldfarb CR, Stringer B, Farruggia S. Bone scintigraphy for neonatal osteomyelitis: simulation by extravasation of intravenous calcium. *Radiology.* abril de 1980;135(1):185-6.
158. Chiang M-C, Chou Y-H, Wang C-R, Huang C-C. Extravasation of calcium gluconate concomitant with osteomyelitis in a neonate. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* febrero de 2004;45(1):35-7.
159. Domizio S, Puglielli C, Barbante E, Sabatino G, Amerio P, Artese O, et al. Calcinosis cutis in a newborn caused by minimal calcium gluconate extravasation. *Int J Dermatol.* diciembre de 2006;45(12):1439-40.
160. Domínguez-Fernández I, Goiriz R, Pérez-Gala S, Fraga J, Fernández-Herrera J. Calcinosis cutis following extravasation of calcium salts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1 de abril de 2008;22(4):505-6.
161. Yosowitz P, Ekland DA, Shaw RC, Parsons RW. Peripheral intravenous infiltration necrosis. *Ann Surg.* noviembre de 1975;182(5):553-6.
162. Xu C, Turner A, Yeoh TM, Carney B. Management of severe calcium chloride extravasation injury: a case report. *ANZ J Surg.* mayo de 2016;86(5):421-2.
163. Caksen H, Odabaş D. An infant with gigantic subcutaneous calcium deposition following extravasation of calcium gluconate. *Pediatr Dermatol.* junio de 2002;19(3):277-9.
164. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg.* mayo de 2001;71(5):285-9.
165. Lin C-Y, Hsieh K-C, Yeh M-C, Sheen-Chen S-M, Chou F-F. Skin necrosis after intravenous calcium chloride administration as a complication of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: report of four cases. *Surg Today.* 2007;37(9):778-81.
166. Leape LL. Calcification of the leg after calcium infusion. *J Pediatr Surg.* octubre de 1975;10(5):831-3.
167. Millard TP, Harris AJ, MacDonald DM. Calcinosis cutis following intravenous infusion of calcium gluconate. *Br J Dermatol.* enero de 1999;140(1):184-6.
168. Kagen MH, Bansal MG, Grossman M. Calcinosis cutis following the administration of intravenous calcium therapy. *Cutis.* abril de 2000;65(4):193-4.
169. Schumacher HR, Osterman AL, Choi SJ, Weisz PB. Calcinosis at the site of leakage from extravasation of calcium disodium edetate intravenous chelator therapy in a child with lead poisoning. *Clin Orthop.* junio de 1987;(219):221-5.
170. Lakhani JK. Calcium gluconate--its unusual complication. *Indian Pediatr.* junio de 1996;33(6):510-2.
171. Tuncer S, Aydin A, Erer M. Extravasation of calcium solution leading to calcinosis cutis surrounding the dorsal cutaneous branch of the ulnar nerve. *J Hand Surg Br Eur Vol.* junio de 2006;31(3):288-9.
172. De Beuckeleer LH, Vanhoenacker FM, Spinhoven M, Dieltjens A. Images in clinical radiology. Calcinosis cutis following calcium gluconate extravasation. *JBR-BTR Organe Société R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR.* octubre de 2003;86(5):305.
173. Sonohata M, Akiyama T, Fujita I, Asami A, Mawatari M, Hotokebuchi T.

- Neonate with calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc.* mayo de 2008;13(3):269-72.
174. Sty JR, Starshak RJ, Hubbard AM. GA-67 scintigraphy. Calcium gluconate extravasation. *Clin Nucl Med.* agosto de 1982;7(8):377.
175. Orellana P, Velasquez C, Meneses L, Urioste A, Carreño JE, García CJ, et al. Tc-99m MDP uptake secondary to soft tissue extravasation of calcium gluconate in a newborn thought to have osteomyelitis. *Clin Nucl Med.* septiembre de 2002;27(9):653-5.
176. Packer JE, Naidech HJ, Young LW. Radiological case of the month. Soft-tissue calcification caused by calcium gluconate extravasation. *Am J Dis Child* 1960. mayo de 1984;138(5):505-6.
177. Ching DLH, Wong KY, Milroy C. Iatrogenic calcinosis cutis following a neonatal extravasation injury. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. mayo de 2014;75(5):295.
178. Lee FA, Gwinn JL. Roentgen patterns of extravasation of calcium gluconate in the tissues of the neonate. *J Pediatr.* abril de 1975;86(4):598-601.
179. Pacheco Compañía FJ, Midón Míguez J, de Toro Santos FJ. Lesions Associated With Calcium Gluconate Extravasation: Presentation of 5 Clinical Cases and Analysis of Cases Published. *Ann Plast Surg.* 2017 Nov; 79 (5): 444-9. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001110.
180. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Trigon depot. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2012 [citado 16 de abril de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/44901/FT_44901.pdf
181. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Suero fisiológico. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2015 [citado 25 de agosto de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58449/FichaTecnica_58449.html.pdf
182. Pacheco Compañía FJ, Míguez JM, de Toro Santos FJ, Centeno Cortés A, López San Martín P, Yebra-Pimentel Vidal MT, et al. The Use of Antidotes for Calcium Gluconate Extravasation: An Experimental Study in Mice. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Sep; 142(3): 699-707. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004640.
183. Tumpeer I, Denenholz E. Calcium deposit following therapeutic injections in tetany of the newborn. *Arch Pediatr.* 1936;53:215-23.
184. Von Hofe F, Jennings R. Calcium deposition following the intramuscular administration of calcium gluconate. *J Pediatr.* 1936;8:348-51.
185. Lamm S. The danger of intramuscular injection of calcium gluconate in infancy. *JAMA.* 1945;129:347-8.
186. Howard JE, Pedvis S. Localized calcinosis from intramuscular injection of calcium gluconate in five weeks' old infant. *Can Med Assoc J.* noviembre de 1947;57(5):484.
187. Weiss Y, Ackerman C, Shmilovitz L. Localized necrosis of scalp in neonates due to calcium gluconate infusions: A cautionary note. *Pediatrics.* diciembre de 1975;56(6):1084-6.
188. Harris V, Ramamurthy RS, Pildes RS. Late onset of subcutaneous calcifications after intravenous injections of calcium gluconate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* abril de 1975;123(4):845-9.
189. Ramamurthy RS, Harris V, Pildes RS. Subcutaneous calcium deposition in the neonate associated with intravenous administration of calcium gluconate.

Pediatrics. junio de 1975;55(6):802-6.

190. Kostogloudis N, Demiri E, Tsimponis A, Dionyssiou D, Ioannidis S, Chatziioannidis I, et al. Severe Extravasation Injuries in Neonates: A Report of 34 Cases. *Pediatr Dermatol*. diciembre de 2015;32(6):830-5.

191. Anger KE, Belisle C, Colwell MB, Dannemiller R, Alawadhi B, Wilkocki A, et al. Safety of compounded calcium chloride admixtures for peripheral intravenous administration in the setting of a calcium gluconate shortage. *J Pharm Pract*. octubre de 2014;27(5):474-7.

192. Celbek G, Gungor A, Albayrak H, Kir S, Guvenc SC, Aydin Y. Bullous skin reaction seen after extravasation of calcium gluconate. *Clin Exp Dermatol*. 1 de marzo de 2013;38(2):154-5.

193. Pashchuk GA. [Experimental justification for the use of some drugs to prevent necrosis following extravascular injection of calcium chloride]. *Eksp Khir Anesteziol*. abril de 1972;17(2):77-80.

194. Heckler FR, McCraw JB. Calcium-related cutaneous necrosis. *Surg Forum*. 1976;27(62):553-5.

195. Raszka WV, Kueser TK, Smith FR, Bass JW. The use of hyaluronidase in the treatment of intravenous extravasation injuries. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. junio de 1990;10(2):146-9.

196. Casanova D, Bardot J, Magalon G. Emergency treatment of accidental infusion leakage in the newborn: report of 14 cases. *Br J Plast Surg*. 1 de julio de 2001;54(5):396-9.

197. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. julio de 2013;8(7):1162-70.

198. Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. junio de 2005;20(6):1260-2.

199. Hayden MR, Goldsmith DJA. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. *Semin Dial*. junio de 2010;23(3):258-62.

200. Araya CE, Fennell RS, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriolopathy in children and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. noviembre de 2006;1(6):1161-6.

201. Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. diciembre de 2008;74(11):1444-53.

202. Bouzas JC de M, Tubío EC, Blanco LV. Tiosulfato sódico a bajas dosis en el tratamiento de la arteriopatía urémica calcificante. *Farm Hosp*. 1 de septiembre de 2017;41(05):638-9.

203. O'Neill WC, Hardcastle KI. The chemistry of thiosulfate and vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. febrero de 2012;27(2):521-6.

204. Lei Y, Grover A, Sinha A, Vyavahare N. Efficacy of reversal of aortic calcification by chelating agents. *Calcif Tissue Int*. noviembre de 2013;93(5):426-35.

205. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun*. 20 de junio de 2014;449(1):151-6.

206. Mageau A, Guigonis V, Ratzimbasafy V, Bardin T, Richette P, Urena P, et al. Intravenous sodium thiosulfate for treating tumoral calcinosis associated with systemic disorders: Report of four cases. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 7 de diciembre de 2016;
207. Yatzidis H. Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clin Nephrol*. febrero de 1985;23(2):63-7.
208. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Celestone cronodose. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2017 [citado 7 de mayo de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/40628/FT_40628.pdf
209. Marco E, Muniesa JM, Duarte E, Escalada F. [Subcutaneous lipolysis induced by glucocorticoid injections]. *Med Clin (Barc)*. 23 de abril de 2011;136(11):511.
210. Ferrer MD, Pérez MM, Cànaves MM, Buades JM, Salcedo C, Perelló J. A novel pharmacodynamic assay to evaluate the effects of crystallization inhibitors on calcium phosphate crystallization in human plasma. *Sci Rep* [Internet]. 31 de julio de 2017 [citado 22 de agosto de 2017];7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537272/>
211. López-González A, Grases F, Costa-Bauzá A, Monroy N, Vicente Herrero M, Jaume M. Fitato y su utilidad en la práctica clínica. *Med Balear*. 2009;24(2):39-46.
212. Grases F, Perelló J, Isern B, Prieto RM. Study of a myo-inositol hexaphosphate-based cream to prevent dystrophic calcinosis cutis. *Br J Dermatol*. mayo de 2005;152(5):1022-5.
213. Grases F, Muntaner-Gimbernat L, Vilchez-Mira M, Costa-Bauzá A, Tur F, Prieto RM, et al. Characterization of deposits in patients with calcific tendinopathy of the supraspinatus. Role of phytate and osteopontin. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. abril de 2015;33(4):475-82.

6.ANEXOS

ANEXO I

Artículo publicado en *Annals of Plastic Surgery* en noviembre de 2017 (Q3).

HAND SURGERY

Lesions Associated With Calcium Gluconate Extravasation

Presentation of 5 Clinical Cases and Analysis of Cases Published

Francisco Javier Pacheco Compañía, MD,*

José Midón Míguez, MD, PhD,* and Francisco Javier de Toro Santos, MD, PhD†

Introduction: Calcium gluconate extravasation is a process, which, while not common, occurs more frequently in neonatal intensive care units. The aim of this study is to present a number of cases of calcium gluconate extravasation, which have occurred in our hospital, and to carry out a review of those clinical cases published in the literature to obtain relevant epidemiological data.

Methods: Data were gathered on the medical histories of 5 patients who presented lesions secondary to calcium gluconate extravasation in our center. A review of the literature was also performed to include clinical cases of calcium gluconate extravasation already published.

Results: Data were collected on 60 cases published in 37 articles. Most patients (55%) were neonates. The average age of these neonates was 8 days. The commonest location of injuries was the back of the hand and wrist (42%). The 2 most frequent symptoms were the appearance of erythema (65%) and swelling/edema (48%) followed by the appearance of skin necrosis (47%), indurated skin (33%), and yellow-white plaques or papules (33%). Most cases are cured within a period of 3 to 6 months. Fifty percent of patients required surgery, and in 13% of cases, skin grafts were performed. The most frequent histological finding was the presence of calcium deposits. Other histological findings described were the presence of necrosis, lymphohistiocytic infiltrate, and granulomas. Most histological findings were located in the dermis. Most x-rays showing calcium deposits had been performed at 3 to 4 weeks.

Conclusions: Calcium gluconate extravasation is a process, which, although infrequent, is associated with serious skin and soft-tissue lesions, mainly affecting infants. Further studies are needed to determine possible specific procedures to be carried out in these cases.

Key Words: extravasation, calcium gluconate, soft tissue injuries

(*Ann Plast Surg* 2017;79: 444–449)

Intravenous drug administration is associated with a number of complications inherent to the process of injecting a foreign substance into an organism. Extravasation is to be found among such complications. Extravasation is produced when the substance injected leaks out of the vein used for the inoculation, producing the dissemination of the said substance through the soft tissues.

Numerous publications in the literature report the effects caused by drugs when extravasation takes place. In the case of calcium gluconate extravasation, most articles published present isolated clinical cases, and as a result, few publications reflect series that would allow an epidemiological analysis of this process. Calcium gluconate is a salt used to correct a lack of calcium in the blood. It is frequently used with infants, above all in those who require intensive care. Therefore, calcium gluconate extravasation is a process, which, although not commonplace,

occurs more frequently in neonatal intensive care units. Given that this process is seldom found, it is hard to perform epidemiological studies in a single center. The aim of this study is to present a number of cases of calcium gluconate extravasation, which occurred in our hospital, and to make a review of the clinical cases published in the literature to obtain the relevant epidemiological data.

MATERIALS AND METHODS

The collection of data on patients who have experienced calcium gluconate extravasation in our center is no easy matter, because, in many cases, no record has been kept of the process (on some occasions, lesions are slight, and no documentary evidence of them is kept in clinical histories). Data were collected from the records of 5 patients who had presented secondary lesions from calcium gluconate extravasation in University Hospital of A Coruña. The protocols of our center have been followed with regard to the publication of patients' data.

Additionally, a review was made of the literature concerning the subject to include published cases of calcium gluconate extravasation. To review the literature, a bibliographical search was made on Pubmed using the following terms: *calcium* and *extravasation*. To select articles for inclusion, the following selection criteria were followed:

Articles that referred to the occurrence of injuries secondary to calcium extravasation in any of their forms;

Articles appearing in the bibliographies of any of the selected articles, which fulfilled the abovementioned premise, were included, even though they did not appear in the results of the original search.

Articles and clinical cases that fulfilled the following criteria were excluded:

Those in which no evidence was provided to show that the cause of the injury was calcium extravasation;

Those in which the route of administration was not intravenous (for example, cases of intramuscular injections of calcium were excluded);

Those in which no information was provided of at least half of the variables under study.

The variables collected were the patient's age and sex, the location of the injuries, the type of calcium used, the dose of calcium, the injuries presented and their evolution, treatment, possible aftereffects, histopathological diagnosis and diagnosis drawn from imaging tests. Data analysis was performed using the following programs: Microsoft Excel (version 14.5.3) and SPSS (version 21.0).

RESULTS

Cases Registered in our Center

Case 1

One-week-old boy born after 34-week pregnancy presents hypocalcaemia, requiring intravenous treatment with 10% calcium gluconate solution. After experiencing calcium gluconate extravasation in the back of the hand, the patient presents erythema and swelling, with good finger dexterity and color. Topical hydrocortisone was applied, resulting in a partial improvement of the swelling. Two weeks later, the patient was discharged. One week later (that is, 3 weeks after

Received January 7, 2017, and accepted for publication, after revision February 21, 2017. From the *Department of Plastic Surgery, and †Rheumatology, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade de A Coruña, A Coruña, Spain.

Conflicts of interest and sources of funding: none declared.

Francisco Javier Pacheco Compañía, MD, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, As Xubias 84, 15006, A Coruña, Spain. E-mail: javipacheco25@hotmail.com.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0148-7043/17/7905-0444

DOI: 10.1097/SAP.0000000000001110

444 | www.annalsplasticsurgery.com

Annals of Plastic Surgery • Volume 79, Number 5, November 2017

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.



FIGURE 1. Extravasation of calcium gluconate in the back of the hand. The patient presents blister-like injuries with calcium content.

extravasation), an increase in the erythema was noted, with increased local temperature and edema, with mild skin impairment. In addition, some blisters appeared on the back of the hand (Fig. 1). The patient was readmitted to administer intravenous antibiotics. Blisters on the back of the hand were drained, revealing calcium content. Four months after extravasation, the healing process was successfully completed.

Case 2

A 7-month-old boy underwent surgery for hyperinsulinism with associated emetic syndrome. During his stay, he required intravenous treatment with calcium gluconate, presenting extravasation in the dorsum of the left foot. Three days after extravasation, 2 small eschars appeared in the dorsal and lateral regions of the foot, which were treated conservatively (Fig. 2). The patient was moved to another medical center, and therefore, we were unable to monitor his progress.

Case 3

A 70-year-old woman who experience hyperkalemia within a context of acute kidney failure was admitted to hospital. During her stay, calcium gluconate was administered intravenously. After 24 hours, it was observed that the back of her hand presented edema, erythema, and local heat, so it was suspected that calcium gluconate extravasation had occurred. Burow solution was applied, together with elevation of the affected hand. One week later, the injuries had worsened, and therefore, silver sulfadiazine treatment was initiated. Nine days after extravasation, a necrotic eschar appeared on the back of the hand accompanied by severe pain. One month after extravasation, debridement of the wound was performed, as well as a partial skin graft (Fig. 3A). The graft's evolution was favorable, so the patient was discharged 2 weeks later. Three months on, the curing process had been successfully completed (Fig. 3B).

Case 4

A girl born after a 40-week pregnancy experiences calcium gluconate extravasation on the back of her right wrist after 3 days of life. She presents erythema, local swelling, and a blister-like lesion. Treatment was begun with silver sulfadiazine and antibiotics, administering ceftriaxone and gentamicin intramuscularly. Seven days later, a whitish patch appeared on the back of the wrist in question. One week on, the patient presented a necrotic eschar in the affected area (Fig. 4A). Three weeks after the extravasation, debridement of the necrosis and a

partial skin graft were performed. The histopathological study revealed the presence of ischemic necrosis of the dermis and subcutaneous cellular tissue, along with vascular thrombosis. After 3 months, the curing process was successfully completed (Fig. 4B).

Case 5

A 3-month-old boy born after 31 weeks of pregnancy requires heart surgery for bilateral pulmonary vein stenosis. During his stay in the intensive care unit, experiencing extravasation in the area of the outer right ankle, he required intravenous calcium gluconate treatment. Four days later, the patient presented a necrotic eschar measuring 4 cm × 2 cm (Fig. 5A). Treatment was carried out using silver sulfadiazine. After 2 weeks, debridement of the eschar and partial skin graft were performed (Fig. 5B). One month later, the child died as a result of complications associated with his congenital heart disease.

Review of the Literature

After the inclusion and exclusion criteria, 37 articles were studied, dealing with a total of 60 cases. These articles have been published between 1975 and 2016.^{1–37} The ratio of females to males was 1.26:1 (56% women). Patients were classified according to age: 33 neonates (55%) (0–1 month), 8 infants (13%) (2–24 months), 3 preschool-age children (5%) (2–6 years), 4 school-age children (7%) (7–12 years), and 12 adults (20%) (more than 18 years). The average age of neonates was 8 days (median 4). Seventy percent of the neonates were between 0 and 7 days old. The most habitual location of lesions was on the back of the hand and/or the wrist (42%), followed by the upper limb (20%) and the lower limb (18%) (Table 1). The type of calcium involved in extravasation was calcium gluconate in 70% of cases. The second most frequent was calcium chloride in 17% of cases. The average volume of calcium infused was 19.2 cc (median 4.9 cc). The 2 most frequent symptoms were the appearance of erythema (65%) and swelling/edema (48%) followed by the appearance of skin necrosis (47%), indurated skin (33%), and yellow-white plaques or papules (33%) (Table 1).

With regard to the treatment provided, half of the patients were treated conservatively by local cures or merely observation. As for applying cold or heat, in 10 cases (17%) local cooling was applied^{3,23} and, in just 4 (7%), local heat.^{4,10,14,22} Antibiotic ointment was administered in 5 cases (8%)^{2,13,14,28} and systemic antibiotic treatment in 9 cases (15%).^{3,13,14,19,22,30,32,33} In 2 cases (3%), corticosteroid ointment was administered,^{17,28} and in just one (2%), systemic treatment with corticosteroids.⁶ Fifty percent of patients required surgery (in 13% of cases, skin grafts were performed)^{15,21,25,26,37} (Table 1). One of the



FIGURE 2. Extravasation of calcium gluconate in the dorsum of the foot. Two necrotic eschars can be observed on the outside edge of the foot.



FIGURE 3. A, Extravasation on the back of the hand provoked necrosis, which required debridement. B, Outcome at 3 months of realization of skin graft.

series published presented 9 cases in which debridement had been performed using water pressure therapy (Versajet Smith and Nephew Inc, St Laurent, Quebec).²³ In 1 case, intravenous sodium thiosulfate was administered (10 g/dose 3 times weekly for 3 months).²² Data collected show that surgical treatment was related with the cases with skin necrosis (χ^2 ; $P < 0.001$) but not with the infected cases (Fisher test; $P = 1$).

A chronogram was designed to assess the injuries' evolution over time, according to the bibliography of works published. We have found that erythema and inflammation appear, above all, during the first 7 days.

Nodules and tumors emerge between 7 and 30 days. Papules and whitish or yellowish plaques are produced during the first 4 weeks. Necrosis sets in during the first 3 weeks. These figures are intended as a guide (data collected in the different articles vary). In only 3 cases were signs found of soft tissue infection (2 episodes of cellulite and 1 of purulent discharge).^{3,13,35} What does seem clear is that a complete recovery is made in most cases (63% of cases, among those where the date of recovery is stated) within a period of between 3 and 6 months.

In 11 of the articles (30%), the histopathological study of the injuries is included.^{1,3,4,6,8,9,12,22,27,34} The staining used is only reported



FIGURE 4. A, Skin necrosis caused by extravasation in the back of the hand. B, Three months after the skin graft was made, the healing process was complete.



FIGURE 5. A, Necrotic eschar in the lateral malleolus. B, Immediate outcome after partial skin graft.

on in 5 of the articles. In all 5 of these, hematoxylin-eosin was used, whereas in 4, Von Kossa Stain was also employed,^{1,4,8,12} and in 2 articles, Alizarin red.^{1,27} In 1 article, Giemsa stain was reported to have been used,⁴ and an immunohistochemical study was performed in just 1 case.¹ The most common histological finding was the presence of calcium deposits, in 9 articles (82%), most of these being in the dermis. In 2 articles, it is specified that the deposits occurred in the papillary dermis, and in another 2, in the reticular dermis. In just 1 case, calcium was said to have affected blood vessels. Other histological findings included

the presence of necrosis (4 articles), infiltration of lymphocytes (3 articles), and granulomas (2 articles). Most histological findings were made in the dermis (7 articles) (Table 2).

In 29 of the cases reported, an imaging study was performed on the affected area.^{2-4,7-12,14,16,18-20,22,24,26,27,29-32,35,36} In 27 cases, a plain radiography had been performed; in 1 case, a gallium scan²⁹; and in another, a mammography of a skin biopsy.⁴ In 3 cases, a technetium-99m scintigraphy was performed (in one of these cases, an ultrasound scan was also carried out).

In the 3 cases in which a technetium-99m scintigraphy was performed,³⁰⁻³² it was suspected that there might have been osteomyelitis, although this was ruled out afterwards. However, in another of the cases, calcium gluconate extravasation concealed osteomyelitis, which had not been initially diagnosed.³³

Most x-rays, which presented calcium deposits, had been performed at 3 to 4 weeks, although, in 1 case, the x-ray showed deposits 4 days after the appearance of erythema and inflammation. Two articles reported that the x-rays performed after 2 and 4 days, respectively, had shown negative results. According to Lee and Gwinn's classification,³⁸ radiological findings showed a Type 1 calcification pattern in 13 cases, Type 2 in 11 cases, and Type 3 in 2 cases.

DISCUSSION

Calcium gluconate extravasation is a process, which, although infrequent, can cause serious harm, such as the calcification of soft tissues and even skin necrosis. This process is even more serious if we take into account that this complication is more common in neonates, above all during the first week of life. In 1936, Tumpeer and Denenholz³⁹ published the first account of soft tissue calcification after an intramuscular calcium gluconate injection in a baby's buttock. In that same year, Von Hofe and Jennings⁴⁰ published another account of a case of soft tissue calcification after an intramuscular calcium gluconate injection.

The route of calcium gluconate administration was changed from intramuscular to intravenous during the 1940s, but it was not until the 1970s that complications arising from intravenous calcium gluconate began to be reported.³²

Berger et al¹⁴ in 1974, Yosowitz et al¹⁵ in 1975, and Roberts¹⁰ in 1977 published the first series of cases of soft tissue calcification associated with calcium gluconate extravasation. Goldminz et al⁴ published, in 1988, a study reporting an 8% incidence of complications after calcium gluconate injections in premature babies.

According to the literature reviewed, the post-extravasation injuries observed are edema, erythema, and skin hardening. After 7 to 15 days, whitish or yellowish colored plaques appear, which can lead to skin necrosis.⁶ Finally, insoluble calcium phosphate crystal deposits may appear in the affected areas, in the form of hydroxyapatite.⁹

In our bibliographical review, we have seen that the edema and erythema appear at an early stage, during the first 7 days, while plaques

TABLE 1. Symptoms Presented, Location of Lesions, and Treatments Registered in the Articles Reviewed

	N	%
Symptoms		
Indurated skin	20	33
Nodule/tumor	13	22
Erythema	39	65
Bruising	5	8
Edema/inflammation	29	48
Plaques/papules	20	33
Blisters	12	20
Ulcers	15	25
Eschar/necrosis	28	47
Location		
Scalp	7	12
Upper limb	12	20
Hand/wrist	25	42
Lowers limb/buttocks	11	18
Foot/ankle	8	13
Thorax/back	0	0
Abdomen	0	0
Treatment		
Conservative	30	50
Local cooling	10	17
Local heat	4	7
Topical antibiotics	5	8
Systemic antibiotics	9	15
Topical corticosteroid	2	3
Systemic corticosteroid	1	2
Surgical	30	50
Debridement	21	35
Debridement and grafting	8	13
Fasciotomy	1	2

TABLE 2. Locations and Histopathological Findings in Different Soft Tissue Layers

Layers	Calcium	Necrosis	Granulomas	Neutrophils	Lymphocytes	Eosinophils	Histiocytes	Mastcells
Epidermis	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dermis	8 (73%)	1 (9%)	1 (9%)	1 (9%)	2 (18%)	1 (9%)	1 (9%)	0 (0%)
Subcutaneous	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)
Fascia/muscle	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Vascular	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
N/D	0 (0%)	1 (9%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	9 (82%)	4 (36%)	2 (18%)	1 (9%)	3 (27%)	1 (9%)	2 (18%)	0 (0%)

N/D, no data available.

and necrosis usually appear during the first 3 weeks. However, in our center, the necrosis appeared precociously, at 3, 4, 7, and 9 days, respectively, in 4 of the 5 cases.

The histological parameters are hard to analyze, given that in only 30% of the articles were biopsies of injuries reported to have been performed. The presence of calcium deposits was only confirmed in 9 cases, which limits the accuracy of diagnosis of calcinosis cutis after extravasation. At any rate, erythema, edema, plaques, and necrosis are signs explored physically, and consequently, we believe that, in the case of calcium gluconate extravasation, histological analysis of injuries is unnecessary for their correct management. Initial post-extravasation x-ray control is of little help as calcium solutions are radiolucent,⁴ radiographic manifestations appearing at 1 to 3 weeks. Injuries resolve within 2 to 6 months,^{2,3} a result similar to that obtained in our review. In 1975, Lee and Gwinn³⁸ described the 3 patterns observed in an x-ray after calcium gluconate extravasation. In the Type 1 pattern, calcification is observed as an amorphous mass close to the injection site, simulating a myositis ossificans or periostitis if occurring close to a bone. In Type 2, calcification appears diffusely in subcutaneous plaques. This pattern can be taken for fat necrosis, and, in older children, for dermatomyositis. In the Type 3 pattern, vascular and/or perivascular calcification occur. This pattern mimics the signs of arteriosclerosis. If produced on a neonate's scalp, calcifications cause what is known as the "railroad track" sign, similar to those produced in Sturge-Weber disease, although this latter form of calcification is not generally present during the first year of life and is generally located in the posterior parieto-occipital region. Calcifications appear in imaging tests between the first and third weeks of extravasation and disappear around 8 to 12 weeks later. Among the cases reviewed in the bibliography, 50% present a Type 1 pattern, 42% Type 2, and just 8% present a Type 3 pattern.

No clear consensus exists regarding management of the injuries produced by calcium gluconate extravasation. Reviewing published cases, we have seen that half of the patients were managed conservatively, whereas the other half required surgery. Conservative treatment varies and, in most published cases, is unspecified, even though the cases where local cooling is applied as initial management (17%) outnumber those where local heat is applied (7%). The relationship between the symptoms presented and the treatment chosen shows that surgical treatment is related to the presence of skin necrosis. With regard to the use of antidotes in calcium gluconate extravasation, experimental studies have been published about the efficacy of some substances in relation to calcium extravasation, such as the use of hyaluronidase⁴¹ and topical or systemic corticosteroids,⁴² although no standardized protocols exist for their use.

CONCLUSIONS

Calcium gluconate extravasation is an infrequent phenomenon, but one associated with serious lesions in the skin and soft tissues, mainly

affecting neonates. Even though the injuries produced are usually treated conservatively, the truth is that we lack specific action protocols to prevent the appearance of injuries in these cases, and consequently, the proper approach is to apply antiedema measures (raising the affected limb and cooling locally), local treatments, and, in cases where progress is unsatisfactory, surgery. More studies are needed to determine possible specific action procedures in such cases.

LIMITATIONS

Given that the time period during which the collected articles were published spans about 40 years, data collection lacks uniformity, and some variables were collected in only a few cases (such as the amount of calcium infused, specified in only 14 cases, and the total time to healing, specified in only 11 cases).

ACKNOWLEDGMENTS

Data analysis was checked by the Statistical Department of the Hospital of A Coruña.

REFERENCES

- Moss J, Syrengelas A, Antaya R, et al. Calcinosis cutis: a complication of intravenous administration of calcium gluconate. *J Cutan Pathol*. 2006;33:60–62.
- Soon SL, Chen S, Warshaw E, et al. Calcinosis cutis as a complication of parenteral calcium gluconate therapy. *J Pediatr*. 2001;138:778.
- Chen TK, Yang CY, Chen SJ. Calcinosis cutis complicated by compartment syndrome following extravasation of calcium gluconate in a neonate: a case report. *Pediatr Neonatol*. 2010;51:238–241.
- Goldminz D, Barnhill R, McGuire J, et al. Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol*. 1988;124:922–925.
- Weiss Y, Ackerman C, Shmilovitz L. Localized necrosis of scalp in neonates due to calcium gluconate infusions: a cautionary note. *Pediatrics*. 1975;56:1084–1086.
- Dominguez-Fernández I, Goiriz R, Pérez-Gala S, et al. Calcinosis cutis following extravasation of calcium salts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:505–506.
- Lakhani JK. Calcium gluconate—its unusual complication. *Indian Pediatr*. 1996;33:510–512.
- Millard TP, Harris AJ, MacDonald DM. Calcinosis cutis following intravenous infusion of calcium gluconate. *Br J Dermatol*. 1999;140:184–186.
- Kagen MH, Bansal MG, Grossman M. Calcinosis cutis following the administration of intravenous calcium therapy. *Cutis*. 2000;65:193–194.
- Roberts JR. Cutaneous and subcutaneous complications of calcium infusions. *JACEP*. 1977;6:16–20.
- Ching DL, Wong KY, Milroy C. Iatrogenic calcinosis cutis following a neonatal extravasation injury. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75:295.
- Hironaga M, Fujigaki T, Tanaka S. Cutaneous calcinosis in a neonate following extravasation of calcium gluconate. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:392–395.
- Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Tatli MM. Extravasation and extra vigilance. *J Vasc Access*. 2013;14:201.
- Berger PE, Heidelberger KP, Poznanski AK. Extravasation of calcium gluconate as a cause of soft tissue calcification in infancy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;121:109–117.

15. Yosowitz P, Eklund DA, Shaw RC, et al. Peripheral intravenous infiltration necrosis. *Ann Surg.* 1975;182:553–556.
16. Puvabanditsin S, Garrow E, Titapiwatanakun R, et al. Severe calcinosis cutis in an infant. *Pediatr Radiol.* 2005;35:539–542.
17. Vaccari S, Ismaili A, Barisani A, et al. Solitary erythematous, tender plaque of the heel in a young infant. *Dermatol Online J.* 2013;19:19617.
18. Tuncer S, Aydin A, Erer M. Extravasation of calcium solution leading to calcinosis cutis surrounding the dorsal cutaneous branch of the ulnar nerve. *J Hand Surg Br.* 2006;31:288–289.
19. Wolfe MS, North ER. Extravasation of injected calcium solution leading to calcifications in the upper extremity of the neonate. Report of a case. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65:558–559.
20. De Beuckeleer LH, Vanhoenacker FM, Spinhoven M, et al. Images in clinical radiology. Calcinosis cutis following calcium gluconate extravasation. *JBR-BTR.* 2003;86(305).
21. Xu C, Turner A, Yeoh TM, et al. Management of severe calcium chloride extravasation injury: a case report. *ANZ J Surg.* 2016;86:421–422.
22. Raffaella C, Annapaola C, Tullio I, et al. Successful treatment of severe iatrogenic calcinosis cutis with intravenous sodium thiosulfate in a child affected by T-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:311–315.
23. Sivrioğlu N, İrkören S. Versajet hydrosurgery system in the debridement of skin necrosis after Ca gluconate extravasation: report of 9 infantile cases. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014;48:6–9.
24. Sonohata M, Akiyama T, Fujita I, et al. Neonate with calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate. *J Orthop Sci.* 2008;13:269–272.
25. Lin CY, Hsieh KC, Yeh MC, et al. Skin necrosis after intravenous calcium chloride administration as a complication of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: report of four cases. *Surg Today.* 2007;37:778–781.
26. Caksen H, Odabaş D. An infant with gigantic subcutaneous calcium deposition following extravasation of calcium gluconate. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:277–279.
27. Schumacher HR Jr, Osterman AL, Choi SJ, et al. Calcinosis at the site of leakage from extravasation of calcium disodium edetate intravenous chelator therapy in a child with lead poisoning. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;221–225.
28. Domizio S, Puglielli C, Barbante E, et al. Calcinosis cutis in a newborn caused by minimal calcium gluconate extravasation. *Int J Dermatol.* 2006;45:1439–1440.
29. Sty JR, Starshak RJ, Hubbard AM. GA-67 scintigraphy. Calcium gluconate extravasation. *Clin Nucl Med.* 1982;7:377.
30. Ravenel SD. Cellulitis from extravasation of calcium gluconate simulating osteomyelitis. *Am J Dis Child.* 1983;137:402–403.
31. Orellana P, Velasquez C, Meneses L, et al. Tc-99m MDP uptake secondary to soft tissue extravasation of calcium gluconate in a newborn thought to have osteomyelitis. *Clin Nucl Med.* 2002;27:653–655.
32. Balsam D, Goldfarb CR, Stringer B, et al. Bone scintigraphy for neonatal osteomyelitis: simulation by extravasation of intravenous calcium. *Radiology.* 1980;135:185–186.
33. Chiang MC, Chou YH, Wang CR, et al. Extravasation of calcium gluconate concomitant with osteomyelitis in a neonate. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004;45:35–37.
34. Pugashetti R, Shinkai K, Ruben BS, et al. Calcium may preferentially deposit in areas of elastic tissue damage. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:296–301.
35. Leape LL. Calcification of the leg after calcium infusion. *J Pediatr Surg.* 1975;10:831–833.
36. Packer JE, Naidech HJ, Young LW. Radiological case of the month. Soft-tissue calcification caused by calcium gluconate extravasation. *Am J Dis Child.* 1984;138:505–506.
37. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg.* 2001;71:285–289.
38. Lee FA, Gwinn JL. Roentgen patterns of extravasation of calcium gluconate in the tissues of the neonate. *J Pediatr.* 1975;86:598–601.
39. Tumpeer I, Denenholz E. Calcium deposit following therapeutic injections in tetany of the newborn. *Arch Pediatr.* 1936;53:215–223.
40. Von Hofe F, Jennings R. Calcium deposition following the intramuscular administration of calcium gluconate. *J Pediatr.* 1936;8:348–351.
41. Laurie SW, Wilson KL, Kernahan DA, et al. Intravenous extravasation injuries: the effectiveness of hyaluronidase in their treatment. *Ann Plast Surg.* 1984;13:191–194.
42. Ahn SK, Kim KT, Lee SH, et al. The efficacy of treatment with triamcinolone acetonide in calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate: a preliminary study. *Pediatr Dermatol.* 1997;14:103–109.

ANEXO II

Artículo publicado en *Plastic and Reconstructive Surgery* en septiembre de 2018 (Q1).

EXPERIMENTAL

The Use of Antidotes for Calcium Gluconate Extravasation: An Experimental Study in Mice

Francisco Javier Pacheco
Compañía, M.D.

José Midón Míguez, M.D.,
Ph.D.

Francisco Javier de Toro
Santos, M.D., Ph.D.

Alberto Centeno Cortés,
D.V.M.

Patricia López San Martín,
D.V.M.

María Teresa Yebra-Pimentel
Vidal, M.D.

Joaquín José Mosquera
Osés, M.D.

A Coruña, Spain

Background: Calcium gluconate extravasation is a process that can cause serious lesions, such as necrosis and calcification of the soft tissues. The aim of the present study was to analyze the beneficial effects of four possible local antidotes for calcium gluconate extravasation: hyaluronidase, sodium thiosulfate, triamcinolone acetonide, and physiologic saline solution.

Methods: Seventy-four BALB/c mice were used in the study. The substances selected for use in this study were calcium gluconate (4.6 mEq/ml), hyaluronidase (1500 IU/ml), sodium thiosulfate (25%), triamcinolone acetonide (40 mg/ml 0.5 mg/kg), and saline solution 0.9%. Five minutes were allowed to lapse after the calcium gluconate infiltration, and then an antidote was infiltrated. After 3 weeks, a skin biopsy was performed and a radiographic and histologic study was carried out.

Results: Only in the group infiltrated with sodium thiosulfate did all skin lesions disappear after the 3-week period after infiltration. In the radiographic study, calcium deposits larger than 0.5 mm were observed in 40 percent of cases without an antidote, in 33 percent with triamcinolone acetonide, in 13 percent with a saline solution, and in none with thiosulfate and hyaluronidase. In the histologic study, calcium deposits were found in 53 percent of cases without antidote, 100 percent of cases with triamcinolone acetonide, 33 percent of cases with saline solution, and 13 percent of cases with sodium thiosulfate or hyaluronidase.

Conclusion: Sodium thiosulfate and hyaluronidase prevent the development of calcium deposits after calcium gluconate extravasation. (*Plast. Reconstr. Surg.* 142: 699, 2018.)

In scientific literature, numerous studies have been published referring to the effect produced in soft tissues when extravasation of certain drugs takes place. Most of these studies focus on the extravasation of chemotherapy agents and radiocontrast dyes, as these are events that occur relatively frequently.

However, there are other drugs which, because they are less important in this context, have not been the object of so much study (e.g., the extravasation of calcium gluconate). Calcium gluconate is a salt used to correct hypocalcemia, and its use

is very common in neonates and, in particular, in infants requiring intensive care.

Thus, calcium gluconate extravasation is a process which, although not common, occurs with more frequency in neonatal intensive care units and, above all, in cases of premature birth. The most frequently observed lesions after extravasation are edema and erythema. When some days have passed, papules or whitish or yellowish plaques may appear, with or without associated skin necrosis.^{1,2} Finally, insoluble crystalline deposits of calcium phosphate may appear in affected areas, in the form of hydroxyapatite.^{1,3}

In 1936, Tumpeer and Denenholz⁴ published the first case of calcification in soft tissues after an intramuscular gluteal injection of calcium gluconate in a neonate. In that same year, Von Hofe

From the Plastic Surgery Department, Rheumatology Department, and Pathology Department, Experimental Surgery Unit, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, and the Radiology Department, Breast Pathology Service, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servizo Galego de Saúde, Universidade de A Coruña.

Received for publication August 21, 2017; accepted March 1, 2018.

Copyright © 2018 by the American Society of Plastic Surgeons

DOI: 10.1097/PRS.0000000000004640

Disclosure: None of the authors has been financed for participating in the writing of this article. The authors declare that there is no conflict of interest related to the products mentioned in this article.

www.PRSJournal.com

699

Copyright © 2018 American Society of Plastic Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

and Jennings⁵ published another case of calcification in soft tissues caused by an intramuscular calcium gluconate infiltration. The route of calcium gluconate administration was changed from intramuscular to intravenous during the 1940s, but it was not until the 1970s that complications began to be reported that were caused by intravenous calcium gluconate extravasation.⁶ Goldminz et al.⁷ published a study in 1988 in which they reported an 8 percent incidence of complications after calcium gluconate injections in premature babies. Nonetheless, and despite the fact that associated lesions can be serious, very few published studies discuss the use of antidotes in relation to calcium gluconate extravasation. The aim of the present study was to perform an analysis, by means of a controlled prospective study in mice, of the beneficial effects of four possible local antidotes for calcium gluconate extravasation: hyaluronidase, sodium thiosulfate, triamcinolone acetonide, and physiologic saline.

MATERIALS AND METHODS

A study protocol was developed that was approved by the animal experimentation ethics committee in our center. A total of 74 BALB/c mice were included in the final study. All of these were male mice approximately 13 weeks old at the time the study was performed (84 to 97 days).

The substances used in the study were the following: calcium gluconate, 4.6 mEq/10 ml from Ca⁺⁺ Suplecal Mini-Plasco (B Braun Medical SA, Barcelona, Spain); hyaluronidase, 1500 IU/ml Hyalase (Wockhardt Ltd, Wrexham, United Kingdom); sodium thiosulfate, 25% (magistral formula); triamcinolone acetonide, 40 mg/ml Trigon depot (Bristol-Myers Squibb, S.A, Madrid, Spain); and saline solution, 0.9% (B Braun Medical SA). A pilot study was carried out before the research, which found that the dose required to produce significant calcium deposits is 0.12 cc of calcium gluconate (doses used were 0.05, 0.08, 0.12, and 0.15 cc, and mice were killed after 3 weeks in a group of eight mice, and after 5 weeks in a group of six mice).

Study groups were distributed according to the substances infiltrated in each mouse and the dose used (Table 1), as follows: a control group consisting of 15 mice into which only 0.12 cc of calcium gluconate was injected; a group of 15 mice into which calcium gluconate and 0.1 cc of sodium thiosulfate (25%) was injected; a group of 15 mice into which calcium gluconate and 0.1 cc of hyaluronidase (150 IU) was injected; a group of 15 mice into

Table 1. Study Groups in Relation to Substances Infiltrated

	Calcium Gluconate (no. of mice)	Nothing (no. of mice)
Hyaluronidase	15	2
Triamcinolone	6	2
Sodium thiosulfate	15	2
Saline solution	15	2
Nothing	15	

which calcium gluconate and 0.1 cc of saline solution (0.9%) was injected; and a group of six mice into which calcium gluconate and 0.016 mg of triamcinolone acetonide 40 mg/ml, diluted in 0.1 cc of distilled water (0.5 mg/kg), was injected (the triamcinolone acetonide group was only made up of six mice, as satisfactory results were not obtained during the initial stages of the study).

Four control groups of two mice were also included, into which 0.1 cc of saline solution, 0.1 cc of sodium thiosulfate, 0.1 cc of hyaluronidase, and 0.1 cc of triamcinolone acetonide were injected, with each infiltration into both mice, and in the same concentration as for the previous study groups. All the substances were infiltrated in the subcutaneous plane on the animal's back with a 1-cc syringe and a 29-gauge needle. Under inhalation anesthesia with sevoflurane, the animal's back was shaved with an electric shaver. The calcium gluconate was infiltrated next to the scapular region. In the group with antidote, 5 minutes was allowed to lapse, after which the infiltration of the antidote was performed in the same area as the calcium gluconate inoculum. The animal was woken after this procedure had finished.

The possible cutaneous lesions present in the area of the infiltrations were noted after 7, 14, and 21 days. Cutaneous lesions were considered to be those cases that presented whitish or yellowish plaques (Fig. 1, *left*) and those that presented ulcers (Fig. 1, *right*). Lesions were classified according to their diameter. The mice were killed after 21 days in a carbon dioxide chamber. Afterward, a biopsy of the infiltration area was performed. A radiographic examination was made of each skin biopsy specimen and then the sample was sent for histopathologic analysis. The radiographic examination was performed with a direct digital mammography device. The radiographic findings were presented in four patterns (Fig. 2): without calcium (Fig. 2, *above, left*); pointed lesion (Fig. 2, *above, right*); multiple pointed lesions (Fig. 2, *below, left*); and calcium plaques (Fig. 2, *below, right*).

To perform statistical analysis, calcium deposits were considered relatively significant using the

Volume 142, Number 3 • Calcium Gluconate Extravasation Antidotes

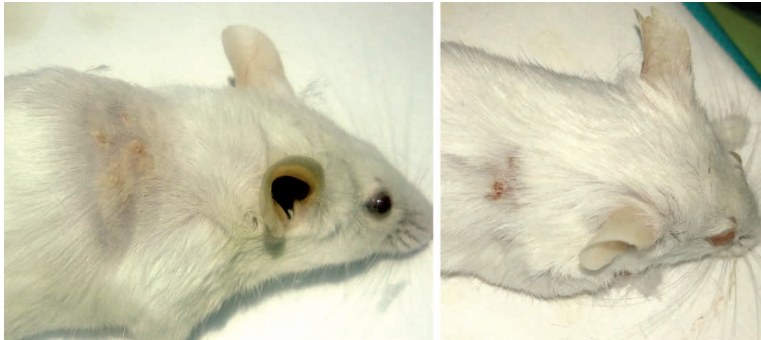


Fig. 1. (Left) Mouse with whitish yellowish plaques on its back. (Right) Mouse with skin ulcer on its back.

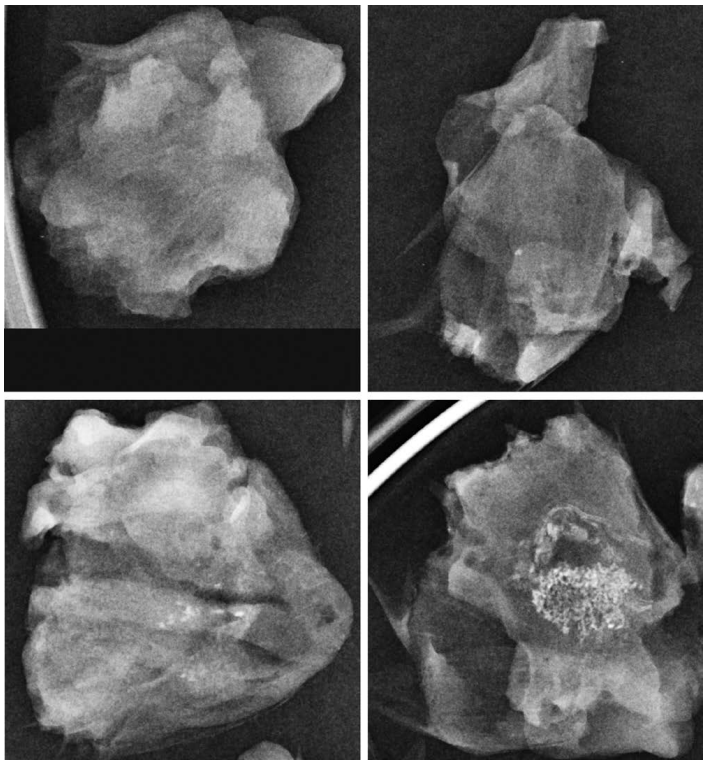


Fig. 2. Radiographic patterns taken by means of mammography (with magnification; focus, 0.1 mm). (Above, left) Calcium deposits not seen. (Above, right) Pointed calcified lesion. (Below, left) Several pointed calcified lesions. (Below, right) Calcium plaque.

701

Copyright © 2018 American Society of Plastic Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

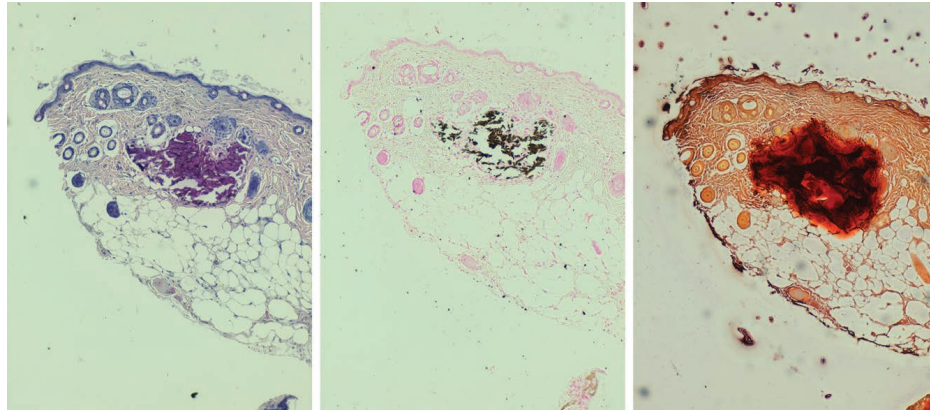


Fig. 3. Histologic study. Detail of calcium deposit on the skin. (Left) Hematoxylin and eosin (original magnification, $\times 20$). (Center) Von Kossa stain (original magnification, $\times 20$). (Right) Alizarin red solution (original magnification, $\times 20$).

following measurements: insignificant (lesion <0.1 mm); of little significance (lesion between 0.1 and 0.5 mm); significant (lesion between 0.5 and 1 mm); or very significant (lesion >1 mm). A deferred histopathologic analysis was made of the biopsy specimens. Once the pieces had been cut out, two to four cuts were taken from each biopsy specimen. Cuts were made from the area that presented the most significant macroscopic lesions. If the sample presented no lesions, the cuts were taken dividing the piece into equally sized

fragments. All of the samples were dyed using hematoxylin and eosin (Fig. 3, *left*). Some samples were also dyed with von Kossa stain (Fig. 3, *center*) and alizarin red solution (Fig. 3, *right*) to confirm the presence of calcium if there had been any doubt about the initial study. The following findings were evaluated: necrosis, fibrosis, inflammatory infiltrate, and the presence of calcium (Table 2). The presence of calcium was classified according to its location (i.e., epidermis, dermis, subcutaneous, fascia/muscle, or vascular).

Table 2. Presence of Lesions and Radiographic and Histologic Findings in Each Study Group

Findings at 3 Wk	No Antidote (%)	Saline Solution (%)	Triamcinolone Acetonide (%)	Hyaluronidase (%)	Sodium Thiosulfate (%)
Lesions					
No lesions	11 (73)	9 (60)	4 (67)	11 (73)	15 (100)
<2 mm	0 (0)	5 (33)	1 (17)	2 (13)	0 (0)
2–5 mm	4 (27)	0 (0)	1 (17)	2 (13)	0 (0)
>5 mm	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Radiography					
No calcium	5 (33)	10 (67)	1 (33)	10 (67)	10 (67)
<0.1 mm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
0.1–0.5 mm	4 (27)	3 (20)	2 (33)	5 (33)	3 (20)
0.5–1 mm	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>1 mm	5 (33)	1 (7)	2 (33)	0 (0)	0 (0)
Histology					
Calcium	8 (53)	5 (33)	6 (100)	2 (13)	2 (13)
Epidermis	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermis	4 (27)	2 (13)	3 (50)	2 (13)	0 (0)
Subcutaneous	3 (20)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
Fascia/muscle	6 (40)	2 (13)	5 (83)	0 (0)	2 (13)
Vascular	6 (40)	2 (13)	3 (50)	0 (0)	1 (7)
Inflammation	7 (47)	8 (53)	4 (47)	9 (60)	3 (20)
Lymphocytes	5 (33)	3 (20)	2 (33)	8 (53)	1 (7)
Histiocytes	6 (40)	8 (53)	2 (33)	5 (33,3)	0 (0)
Eosinophils	2 (13)	1 (7)	1 (17)	1 (7)	2 (13)
Neutrophils	5 (33)	2 (13)	1 (17)	6 (40)	0 (0)

Volume 142, Number 3 • Calcium Gluconate Extravasation Antidotes

Radiologic and histopathologic studies were blind. Data relating to cutaneous lesions, radiographic findings, and the presence of calcium are shown in Table 1. Analysis of results was performed using the software programs Microsoft Excel Version 14.5.3 (Microsoft Corp., Redmond, Wash.) and IBM SPSS Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y.).

RESULTS

We observed that the general trend in all cases is for cutaneous lesions to diminish during the 3 weeks. However, only in the group infiltrated with sodium thiosulfate did all lesions disappear after the 3-week period after infiltration (Fig. 4). There was a statistically significant difference in the number of mice presenting lesions at 3 weeks between the sodium thiosulfate group (zero mice) and the saline group (six mice) (Fisher's exact test, $p = 0.017$). No statistically significant differences were found among the other groups.

Mice infiltrated only with calcium gluconate presented significant or very significant deposits (>0.5 mm) on radiographs in six cases (40 percent). Calcium deposits were larger than 0.5 mm in two of the cases where triamcinolone acetonide was infiltrated (33 percent), in two of the cases where a saline solution was infiltrated (13 percent), and in none of the cases where sodium thiosulfate or hyaluronidase was infiltrated (0 percent). The relationship between infiltration of sodium thiosulfate or hyaluronidase is statistically significant when it comes to preventing calcium deposits larger than 0.5 mm on radiographs (Fisher's exact test, $p = 0.017$), but not in the saline solution group (Fisher's exact test, $p = 0.427$) or

in the triamcinolone acetonide group (Fisher's exact test, $p = 1$) (Table 3).

On analyzing the results of the histologic study, we found that calcium deposits were observed in 53 percent of cases without antidote, in 100 percent of cases with triamcinolone acetonide, and in 33 percent of cases with saline solution; whereas in the sodium thiosulfate and hyaluronidase groups, only 13 percent presented calcium. In both the sodium thiosulfate and hyaluronidase groups, calcium deposits were reduced in a statistically significant way in the histologic study compared with the group without antidote (chi-square test, $p = 0.020$). There were no statistically significant differences with respect to the saline infiltration (chi-square test, $p = 0.269$); in the case of the triamcinolone acetonide group, the results were worse than in the group without antidote.

The relationship between the appearance of calcium plaques on radiographs and the presence of lesions at 3 weeks from the infiltration was analyzed. Statistical analysis shows that there exists a statistically significant relationship between the presence of calcium deposits larger than 0.5 mm on radiographs and the appearance of cutaneous lesions (Fisher's exact test, $p < 0.001$), between the presence of calcium in the histologic study and cutaneous lesions (chi-square test, $p = 0.039$), and between the presence of calcium deposits larger than 0.5 mm on radiographs and calcium in the histologic study (Fisher's exact test, $p \leq 0.001$).

The histologic study also shows that a statistically significant relationship exists between the presence of calcium and the appearance of necrosis (Fisher's exact test; $p < 0.001$), of inflammation (chi-square test, $p < 0.001$), and of fibrosis

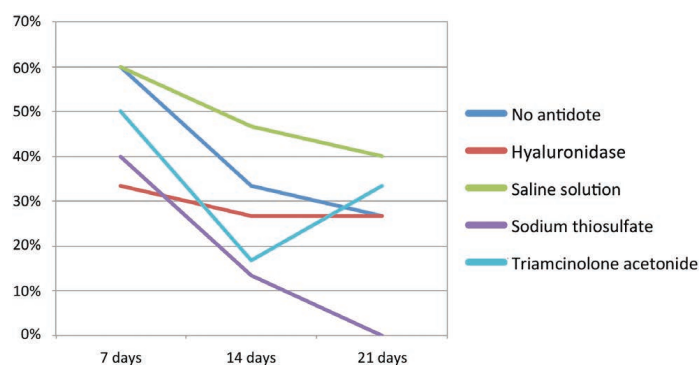


Fig. 4. Percentage of cases with skin lesions in mice infiltrated with different antidotes during the 3-week period.

Plastic and Reconstructive Surgery • September 2018

Table 3. Statistical Significance (*p* Values) in Relation to Findings in the Radiographic Study

Calcium Deposits	Saline Solution	Triamcinolone Acetonide	Hyaluronidase	Sodium Thiosulfate
>0.1 mm	0.068*	1†	0.068*	0.010*
>0.5 mm	0.427†	1†	0.017†	0.017†
>1 mm	0.169†	1†	0.042†	0.042†

* χ^2 test.

†Fisher's exact test.

(chi-square test, $p = 0.021$). Calcium deposits were mainly produced in the muscle [15 cases (23 percent)] and the dermis [11 cases (17 percent)]. Regarding the inflammatory infiltrate, this was positive in 31 cases (47 percent), histocytes were present in 21 cases (32 percent), lymphocytes were present in 19 cases (29 percent), neutrophils were present in 14 cases (21 percent), and eosinophils were present in seven cases (11 percent).

In none of the control cases (in which only the antidote was infiltrated, without calcium gluconate) were cutaneous lesions produced, nor were calcium deposits observed on the radiographic or the histologic study. However, one case of saline solution, two cases of hyaluronidase, and one case of triamcinolone acetonide presented fibrosis. Inflammatory infiltrate was also present in one case of sodium thiosulfate, one case of saline solution, and the two cases of hyaluronidase.

DISCUSSION

In our study, we have observed that local infiltration of sodium thiosulfate or hyaluronidase reduces the presence of calcium in the tissues following calcium gluconate extravasation in mice. In 1972, Pashchuk⁸ published the first experimental study in which an attempt was made to find an antidote to prevent calcium chloride extravasation by means of MgSO_4 infiltration. In 1974, Berger et al.⁹ published a study in rabbits about the effect produced by subcutaneous calcium gluconate infiltration. To this end, they infiltrated 1, 2, or 4 cc of calcium gluconate in the subcutaneous tissue of the thighs of nine rabbits; the rabbits were killed sequentially up to a maximum of 6 weeks to observe their evolution. By the second day, erythema and some induration appeared. By the tenth day, a hard palpable mass was noted. The degree of erythema and induration were dose-dependent, with necrosis appearing in only one case with 4 cc, whereas the rest had healed by the time 6 weeks had passed. The histopathologic study showed calcification of the muscle tissue and of the blood vessels. In the radiographic study, calcium deposits appeared from the fourth day on,

reaching their maximum size at 2 weeks. In our case, neither edema nor erythema was observed, although cutaneous lesions were detected 7 days after infiltration.

In 1976, Heckler and McCraw¹⁰ carried out a study in rats to check on how effective antidotes were in cases of calcium chloride extravasation. They infiltrated 0.2 cc of calcium chloride (10%), giving rise to skin necrosis. They ascertained that necrosis was produced based on the degree of concentration of the calcium extravasation. The histologic findings were similar to those in the study by Berger et al., with the presence of necrosis and calcium deposits in the fascia and underlying muscle being observed, in addition to inflammatory infiltrate. When 150 IU of hyaluronidase was infiltrated, diluted in isotonic saline, 100 percent effectiveness was reached in preventing the appearance of skin necrosis. They posited that the effect of hyaluronidase was combined with the dilution effect of the saline solution when at least 10 times the initial volume of extravasation was administered.

Hyaluronidase is an enzyme that causes the depolymerization of hyaluronic acid and chondroitin sulphate, giving rise to a temporary dissolution of the interstitial barrier. This favors the reabsorption of substances.¹¹ It has been reported that its infiltration in tissues affected by infection or cancer is contraindicated,¹² as such infiltration could facilitate the propagation of these processes throughout the organism. Hives have also been described as an adverse effect following local infiltration.

In a study published by Laurie et al. in 1984,¹³ administering a range of substances and the use of hyaluronidase as an antidote were proven to be effective in the prevention of the appearance of skin necrosis in rabbits. Among these substances was calcium chloride. It was demonstrated that the use of hyaluronidase following subcutaneous calcium chloride infiltration reduced the area of skin necrosis. It was also observed that this effect was significant if antidote infiltration was performed during the first hour after extravasation. It was found, moreover, that when the same volume of

Volume 142, Number 3 • Calcium Gluconate Extravasation Antidotes

saline solution as antidote is infiltrated, no effect at all is produced, so they ruled out the possibility that the benefit of hyaluronidase was attributable solely to the effect of dilution.

In the year 2001, Casanova et al.¹⁴ published an article in which 14 cases of neonates suffering extravasation are reported on, in which hyaluronidase was used as an antidote. Two of these cases were produced by calcium extravasation. In one of these cases, hyaluronidase infiltration was produced in the first 5 hours, with positive results. The other was produced over 12 hours after extravasation, resulting in necrosis.

With regard to sodium thiosulfate, several articles have been published referring to the beneficial effects of intravenous sodium thiosulfate¹⁵ and sodium thiosulfate combined with intralesional thiosulfate,^{16,17} in patients suffering from calciphylaxis, above all in patients in need of dialysis because of chronic kidney failure.^{18,19} Thiosulfate is combined with calcium salts to produce calcium thiosulfate, a much more soluble molecule, which facilitates its reabsorption.¹¹ Solubility increases between 250 and 100,000 times more than other calcium salts.^{20,21}

In 2008, Pasch et al. published a study in rats concerning the effect of intraperitoneal infiltration of sodium thiosulfate in the prevention of the appearance of calciphylaxis in rats that were induced to have chronic kidney failure.²² In 2013, Strazzula et al. published a protocol for the treatment of calciphylaxis by means of intralesional sodium thiosulfate (in one case combined with intravenous sodium thiosulfate). They presented four cases in which lesion remission was produced in the space of 5 to 6 weeks.¹⁷ In 2008, Wolf et al. published the clinical case of a patient with calcinosis cutis within the context of systemic lupus erythematosus, in which the topical application of sodium thiosulfate foment (10%) in compresses and perilesional steroids achieve remission of calcium deposits within 6 months.²⁰

Recent studies have shown *in vitro* that sodium thiosulfate cannot reduce the calcium in culture media^{23,24} but seems to present cellular effects and acts in the extracellular matrix. However, in another study, it is posited that it reduces calcification of subcutaneous fat.²⁵

In 2009, Raffaella et al.²⁶ published a case of calcium gluconate extravasation in a 5-year-old boy with T-cell acute lymphoblastic leukemia, in whom conservative treatment did not stop the worsening of the calcification of the soft tissues. Following treatment with intravenous sodium thiosulfate, with a 10-g dose (435 mg/kg) three

times per week, healing of the lesions was achieved within 3 months. However, we have not been able to find any articles making reference to the effect of intralesional sodium thiosulfate in the prevention of calcium deposits in cases of calcium gluconate extravasation.

We have found no documented cases in the literature about adverse effects related to local sodium thiosulfate infiltration.¹⁷ The adverse effects described associated with intravenous administration of sodium thiosulfate (above all, in dialysis patients) are nausea, vomiting, and hypernatremia. Cases of acid-base equilibrium alterations have been described with metabolic acidosis, without clinical significance.²⁰ Likewise, some publications speak of the possible beneficial effects of sodium thiosulfate not provided by the saline solution. Sodium thiosulfate possesses a vasodilator effect by encouraging the generation of endothelial nitric oxide and the production of hydrogen sulfide by the vascular smooth muscle cells. The latter also produces an antiinflammatory and analgesic effect, apart from vasodilation. Besides, sodium thiosulfate has an antioxidant effect, in that it favors the production of glutathione, which reduces the risk of lesions.^{26,27} However, the authors agree that it would be interesting to perform further experimental studies to examine the possible adverse effects associated with local infiltration of sodium thiosulfate.

In our case, the beneficial effects of sodium thiosulfate and hyaluronidase were greater than those obtained in the group without antidote. Nevertheless, in the prevention of the appearance of skin lesions, a complete cure was achieved in the space of only 3 weeks in the group in which sodium thiosulfate was infiltrated.

In the study published by Ahn et al. in 1997, the beneficial effects of triamcinolone acetonide in cases of calcium gluconate extravasation were demonstrated in a study in rabbits.²⁸ The dose administered was 0.5 cc of triamcinolone acetonide, 10 mg/dl, in rabbits with an average weight of 3.2 kg (i.e., a dose of approximately 0.6 mg/kg). Our results are not meant to contradict this study, as, in our case, the experimental animal chosen (the mouse) may not be appropriate for a study of triamcinolone acetonide, given that the dose (0.5 mg/kg) may not be great enough to offset the effects of the calcium gluconate. Nevertheless, given that triamcinolone acetonide is not indicated for subcutaneous infiltration in humans, given the risk of producing atrophy of body fat, and that it is contraindicated in children younger than 6 years (the group where calcium

gluconate extravasation occurs most frequently), we consider that it should not be used in calcium gluconate extravasation in humans.

Limitations

The pilot study showed that, at 5 weeks, the calcium deposits were similar to those at 3 weeks. We were unable to verify whether, given a longer period, the calcium deposits would have disappeared by themselves, without using antidotes. This, however, does not alter the fact that the use of sodium thiosulfate as an antidote speeds up the healing process, which is beneficial for the neonate.

CONCLUSIONS

Local sodium thiosulfate infiltration in calcium gluconate extravasation in mice reduces the presence of calcium deposits and skin lesions. Local hyaluronidase infiltration in calcium gluconate extravasation in mice reduces the presence of calcium deposits, but not of skin lesions. We have observed, based on the results obtained in the group with saline solution, that the beneficial effects of sodium thiosulfate are not exclusively attributable to the effect of dilution.

Francisco Javier Pacheco Compañía, M.D.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
As Xubias
84 A Coruña
Carretera del Pasaje 15006, Spain
javipacheco25@hotmail.com

ACKNOWLEDGMENTS

The authors of this study wish to express their thanks to the Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña and the Experimental Surgery Unit of the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña for financing this research and to the Pharmaceutical Service of the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña for providing the antidotes used. They also wish to thank the Department of Statistics and Epidemiology of the same hospital for assistance in calculating the statistical parameters of this study.

REFERENCES

- Pacheco Compañía FJ, Midón Míguez J, de Toro Santos FJ. Lesions associated with calcium gluconate extravasation: Presentation of 5 clinical cases and analysis of cases published. *Ann Plast Surg*. 2017;79:444–449.
- Domínguez-Fernández I, Goñiz R, Pérez-Gala S, Fraga J, Fernández-Herrera J. Calcinosis cutis following extravasation of calcium salts. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008;22:505–506.
- Kagen MH, Bansal MG, Grossman M. Calcinosis cutis following the administration of intravenous calcium therapy. *Cutis*. 2000;65:193–194.
- Tumpeer I, Denenholz E. Calcium deposit following therapeutic injections in tetany of the newborn. *Arch Pediatr*. 1936;53:215–223.
- Von Hofe F, Jennings R. Calcium deposition following the intramuscular administration of calcium gluconate. *J Pediatr*. 1936;8:348–351.
- Balsam D, Goldfarb CR, Stringer B, Farruggia S. Bone scintigraphy for neonatal osteomyelitis: Simulation by extravasation of intravenous calcium. *Radiology*. 1980;135:185–186.
- Goldminz D, Barnhill R, McGuire J, Stenn KS. Calcinosis cutis following extravasation of calcium chloride. *Arch Dermatol*. 1988;124:922–925.
- Pashchuk GA. Experimental justification for the use of some drugs to prevent necrosis following extravascular injection of calcium chloride (in Russian). *Eksp Khir Anesteziol*. 1972;17:77–80.
- Berger PE, Heidelberger KP, Poznanski AK. Extravasation of calcium gluconate as a cause of soft tissue calcification in infancy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;121:109–117.
- Heckler FR, McCraw JB. Calcium-related cutaneous necrosis. *Surg Forum*. 1976;27:553–555.
- Reynolds PM, MacLaren R, Mueller SW, Fish DN, Kiser TH. Management of extravasation injuries: A focused evaluation of noncytotoxic medications. *Pharmacotherapy*. 2014;34:617–632.
- Zimmet SE. Hyaluronidase in the prevention of sclerotherapy-induced extravasation necrosis: A dose-response study. *Dermatol Surg*. 1996;22:73–76.
- Laurie SW, Wilson KL, Kernahan DA, Bauer BS, Vistnes LM. Intravenous extravasation injuries: The effectiveness of hyaluronidase in their treatment. *Ann Plast Surg*. 1984;13:191–194.
- Casanova D, Bardot J, Magalon G. Emergency treatment of accidental infusion leakage in the newborn: Report of 14 cases. *Br J Plast Surg*. 2001;54:396–399.
- Salanova Villanueva L, Sánchez González MC, Sánchez Tomero JA, Sanz P. Successful treatment with sodium thiosulfate for calcific uraemic arteriopathy. *Nefrología*. 2011;31:366–368.
- Ossorio-García L, Jiménez-Gallo D, Arjona-Aguilera C, Linares-Barrios M. Multimodal treatment of calciphylaxis with sodium thiosulfate, alprostadil, and hyperbaric oxygen therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:695–697.
- Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:946–949.
- Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:1104–1108.
- Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: Case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1260–1262.
- Wolf EK, Smidt AC, Laumann AE. Topical sodium thiosulfate therapy for leg ulcers with dystrophic calcification. *Arch Dermatol*. 2008;144:1560–1562.
- Yatzidis H. Successful sodium thiosulphate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clin Nephrol*. 1985;23:63–67.
- Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;74:1444–1453.
- O'Neill WC, Hardcastle KI. The chemistry of thiosulfate and vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:521–526.

Volume 142, Number 3 • Calcium Gluconate Extravasation Antidotes

24. Lei Y, Grover A, Sinha A, Vyavahare N. Efficacy of reversal of aortic calcification by chelating agents. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:426–435.
25. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;449:151–156.
26. Raffaella C, Annapaola C, Tullio I, Angelo R, Giuseppe L, Simone C. Successful treatment of severe iatrogenic calcinosis cutis with intravenous sodium thiosulfate in a child affected by T-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:311–315.
27. Selk N, Rodby RA. Unexpectedly severe metabolic acidosis associated with sodium thiosulfate therapy in a patient with calcific uremic arteriolopathy. *Semin Dial.* 2011;24:85–88.
28. Ahn SK, Kim KT, Lee SH, Hwang SM, Choi EH, Choi S. The efficacy of treatment with triamcinolone acetonide in calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate: A preliminary study. *Pediatr Dermatol.* 1997;14:103–109.

ANEXO III

Casos de extravasación de calcio recogidos en la literatura, agrupados por artículos (V: Varón; M: Mujer; GC: Gluconato cálcico; CC: Cloruro cálcico; HE: Hematoxilina-eosina; VK: Von Kossa; RA: Rojo Alizarina).

Autor	Año	Edad	Sexo	Localización	Calcio	Volumen	Lesiones	Tratamiento	Histología	Imagen	Evolución
Berger PE (42)	1974	2 días (33 semanas de gestación)	V	Dorso mano	GC		Amorlatado. Inflamación, eritema y ampolla. 10 días depósitos duros. 4 semanas escara.	Compresas con agua templada y elevación. Desbridamiento de escara.		3 semanas: extensas líneas y placas de calcio, con calcificación vascular.	10 semanas: Fondo granulado en proceso de curación.
		4 días (41 días de gestación)	M	Cuero cabelludo	GC	4 cc	14 días: necrosis. 24 días: placa de calcio	Compresas. Desbridamiento de placa. Cultivo de S. Aureus: neospoin tópico y cloxacilina oral		34 días: placa calcificada en tejidos blandos	10 semanas: mínima celulitis y pequeños acúmulos de calcio. 6 meses curado.
		1 mes (33 días de gestación)	M	Codo	GC		10 días: nódulo en rodilla, tenso, rojo, no fluctuante	Penicilina y metilina		10 días: Calcificación amorfa	3 semanas de antibiótico. Sólo quedaba un nódulo residual, desapareció la infección.
Weiss Y (187)	1975	4 años		Cuero cabelludo			Necrosis	Curas locales y desbridamiento			Curación a los 15- 40 días
Yosowitz P (161)	1975	1 día	V	Cuero cabelludo	CC		Escara necrótica	Cirugía: desbridamiento y posterior cobertura con injertos			
		2 días	V	Cuero cabelludo	Glucose plato de calcio	2 mg	Escara necrótica	Curas locales y desbridamiento			
		42 años	M	Cuero cabelludo	CC		Escara necrótica	Curas locales y desbridamiento			
		10 años	M	Dorso del pie	CC		Escara necrótica. Tras el desbridamiento se produjo necrosis de tendones, músculos y periostio	Desbridamiento a los 10 días. Amputación de la pierna posteriormente			

Autor	Año	Edad	Sexo	Localización	Calcio	Volumen	Lesiones	Tratamiento	Histología	Imagen	Evolución
Leape LL (166)	1975	7 días		Pierna derecha	GC	5 ml	A la semana: piel dura y eritema. A las dos semanas y media: lesiones rojas e induradas.			Rx: calcificación extensa de partes blandas.	2 años: signos de dermatitis crónica y alteración de la sensibilidad táctil.
Roberts JR (152)	1977	22 horas	M	Mano derecha	GC	6 ml	24 días: masa indurada en el subcutáneo.	Conservador: nada.		Calcificación subcutánea extensa, difusa	Desparecieron sin secuelas en unos meses
		48 horas	M	Antebrazo izquierdo	GC	480 mg	72 horas: Lesiones duras blanquecinas. 8º día: lesión necrótica.			6º día no se veían lesiones	Desaparición por completo.
		3 días	V	Mano izquierda	GC	2 ml	17 día: 5 cm área eritematosa y dura.	Compresas con agua templada		17 días: calcificación subcutánea extensa. 6 meses: no se observan lesiones	Desaparición en 3-4 semanas
		1 año	V	Muñeca derecha	GC	Numerosas infiltraciones	2 semanas: masa subcutánea indurada	Conservador: nada.			Desaparición en algunos meses
		1 día	V	Múltiples sitios de infiltración	GC	5 ml cada 8 horas	3 semanas: nódulos duros				Desaparición en algunos meses
Balsam D (157)	1980	12 días		Pierna derecha	GC			Antibiótico pensando que sería una osteomielitis.		TC-Tec99: captación. Rx inicial no se veía nada (se pensó que sería osteomielitis). A las dos semanas Rx con calcificación de partes blandas.	
Sty RJ (174)	1982	2 meses		Cuello, piernas	GC					GA-escintigrafía (se observó que el calcio extravasado capta el gadolinio)	
Hironaga M (38)	1982	6 días (41 días de gestación)	M	Dorso mano derecha	GC	2,5 cc	Horas: coloración purpúrica. 24 horas: induración eritematosa. 2 semanas: induración eritematosa firme. 3 semanas: pequeñas escaras.	Escarectomía. Cura con solución EDTA.	HE: Acantosis epidérmica. Hiperqueratosis en estrato córneo. Necrosis epidérmica y depósitos de calcio en la dermis con infiltrado linfohistiocitario leve. Degeneración del colágeno. VK: calcio en la pared de arterias y venas.	3 semanas: placas y líneas de calcio en la fascia y los vasos	Recuperación completa a los 3 meses
Ravenel SD (156)	1983	5 días	V	Dorso del pie derecho	GC	3,5 ml	A las horas se observó inflamación.	Antibiótico pensando que sería una celulitis/osteomielitis.		TC-Tec99: captación. En la Rx se vio a las 2 semanas extensa calcificación de partes blandas	La inflamación fue desapareciendo en el plazo de 6 semanas.

Autor	Año	Edad	Sexo	Localización	Calcio	Volumen	Lesiones	Tratamiento	Histología	Imagen	Evolución
Wolfe MS (155)	1983	2 días	M	Dorso mano izquierda	GC		2 días: mano hinchada. 2 semanas edema, eritema y escara con gránulo blanquecino. Empastamiento.	Antibiótico, inmovilización y curas diarias.		Calcificación del dorso de la mano y el antebrazo	A los 3 meses curación completa.
Packer JE (176)	1984	4 días	M	Brazo derecho	GC					4 semanas: Calcificación difusa en el brazo. 6 semanas: calcificaciones lobuladas que habían disminuido.	
Schumacher HR (169)	1987	8 años	M	Muñeca derecha	EDTA		Dolor, hinchazón, eritema. Al año, tras un traumatismo, aparece una masa blanco opalescente.	Exéresis de la tumoración.	Masa hematofílica rodeada de bandas fibrosas y reacción granulomatosa con células gigantes ocasionales. RA muy positivo.	Múltiples cuerpos radiodensos. También se hizo microscopia electrónica de la masa.	
Goldminz D (151)	1988	27 años	M	Antebrazo	CC	100 ml	24 horas: Inflamación, edema. 7 días: pápulas amarillentas-blanquecinas	Paños calientes y desbridamiento.	HE (10 días). Edema, infiltración de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. Necrosis grasa leve.VK (25 días) depósitos de calcio en dermis e infiltrado de células mesenquimales. Vasos calcificados. A los 40 días, depósitos en epidermis. Giemsa: no aumento de mastocitos. Micro-electrónica: depósitos de mineral entre el colágeno.	A los 25 días: depósitos de calcio	Desaparecieron en 4 meses
Millard TP (167)	1999	11 años	V	Brazo			3 semanas: Pápulas eritematosas . Se hicieron blanquecinas con bordes irregulares.		HEVK: depósitos de calcio en dermis reticular.	Calcificación de partes blandas	
Kagen MH (168)	2000	65 años	M	Brazos	CC	10 ml (10%)	2-3 días: placas. 3 semanas: placas blanquecinas-amarillentas		Calcificación difusa en dermis superficial.		
		24 años	M	Antebrazo	GC		Placas blanco-amarillentas			Pequeñas calcificaciones en plano fascial	
Kumar RJ (164)	2001	17 días	V	Ingle	GC		Pérdida de piel de espesor total. Se vio fibrosis y calcificación del tejido subcutáneo	Curas diarias con sulfadiazina argénica y clorhexidina en crema. Desbridamiento e injerto a las 3 semanas			

Autor	Año	Edad	Sexo	Localización	Calcio	Volumen	Lesiones	Tratamiento	Histología	Imagen	Evolución
Soon SL (153)	2001	6 semanas	V	Cuero cabelludo, mano, maleolos	GC		Nódulos (varias semanas). Placas amarillentas y úlceras	Antibiótico tópico		Se ve el calcio	Se perdió el seguimiento
		38 semanas	M	Pierna, muñeca	GC						A los 3 meses desaparecieron
Caksen H (163)	2002	35 días	V	Pierna izquierda	GC		Piel dura y amoratada a las 3 semanas.	Tratamiento local		Depósito subcutáneo de calcio gigante	
Orellana P (175)	2002	23 días	M	Dorso de mano derecha	GC		Inflamación, edema			Material radiopaco en el tejido blando y periostitis focal. Eco mostró áreas ecogénicas y sombra acústica. Gammagrafía con Tc99m a la semana mostró captación extraósea.	
De Beuckeleer LH (172)	2003	1 mes	M	Rodilla derecha	GC		Pequeño nódulo, duro			Calcificación subcutánea irregular.	
Chiang MC (158)	2004	11 días			GC			Antibiótico intravenoso.			
Puvabandit sin S (43)	2005	7 días	M	Antebrazo izquierdo	GC		Días: necrosis y placas blanco-amarillentas. Mantuvo tratamiento oral con Ca a altas dosis y aparecieron placas por todo el cuerpo.	Conservador		Rx: calcificación subcutánea extensa.	A los 7 meses habían desaparecido
Domizio S (159)	2006	2 días	M	Dorso de la mano y brazo izquierdo	GC	2 ml/kg/día 7 días	7 días: nódulos subcutáneos con eritema y pequeñas úlceras y pápulas blanquecinas. Necrosis cutánea.	Crema antibiótica-corticoidea			A los 20 días quedan pequeños nódulos blanquecinos que se eliminaron solos.
Tuncer S (171)	2006	6 años	M	Borde cubital de la muñeca izquierda	Calcio (no pone cual)		Edema y empastamiento inicial. A la pocas semanas se volvió una masa indurada, dolorosa firme, y que excreta material blanquecino.	Exéresis de la tumoración y liberación de la rama cutánea dorsal cubital.		Depósito de calcio subcutáneo	Cuatro años más tarde persisten los nódulos
Moss J (32)	2006	11 años	M	Muñeca volar	GC		Placa amarillenta. Diagnosticada al mes		HEV/KIRA Calcio en dermis reticular. Infiltrado perivascular mononucleares. Inmunohistoquímica para CD117 y una Mancha Leder.		

Autor	Año	Edad	Sexo	Localización	Calcio	Volumen	Lesiones	Tratamiento	Histología	Imagen	Evolución
Lin CY (165)	2007	46 años	V	Pierna	CC	5%, 20 ml, 13 meq	A la hora: pápulas amarillentas y eritematosas. 11 días: placas de necrosis.	Al mes se realizó desbridamiento y cobertura.			Curación a los 4 meses.
		21 años	V	Dorso de mano derecha		100 ml	A la hora: pápulas amarillentas y eritematosas. 14 días: placas de necrosis. 24 hora: vesículas amarillentas y eritematosas. 14 días: placas de necrosis.	A las 4 semanas se realizó desbridamiento e injerto.			Curación a los 3 meses.
		52 años	M	Pierna derecha		100 ml	Placas de necrosis	Desbridamiento e injerto al mes.			Curación a los 2 meses.
		51 años	V	Pierna derecha			Placas de necrosis	Desbridamiento e injerto a las 3 semanas.			Curación a los 5 meses.
Domínguez-Fernández I (160)	2008	19 años	M	Región volar de antebrazo	Calcio (no pone cual)		Edema durante 15 días y después pápulas amarillentas	30 mg de prednisona durante 15 días	Calcio en la dermis y granulomatosis.		Un año más tarde quedan depósitos con hiperpigmentación.
Lakhani JK (170)	2008	0 días (40 días de gestación)	M	Dorso mano	GC	225 mg de GC en 3 ml de agua destilada 2 días	4 días: Edema eritema y una masa firme. 34 días: edema y eritema desaparecieron pero aumentó la masa y mancha rojo -púrpura	Gasas		34 días: depósito subcutáneo de calcio	2 meses: color normal y reducción de la masa. 5 meses desaparición de la masa.
Sonohata M (173)	2008	3 días		Dorso mano derecha	GC	255 mg en 3 ml durante 2 días	4 días: edema y eritema. Masa firme. 34 días: la masa había progresado. La piel era dura y tenía un punteado rojo-amaratado.	Observación		4 días no se vió ningún signo. 34 días: gran depósito de calcio subcutáneo.	2 meses: la masa había disminuido mucho y a los 5 meses había desaparecido.
Raffaella C (138)	2009	5 años	V	Antebrazo y mano derecha. Pie izquierdo	GC	2-3 ml/kg/día	Eritema, edema, dolor y úlceras. A los 51 días presentó linfangitis.	Elevación, compresas calientes, curas diarias. Meropenem, teicoplanina y ampicilina 3 semanas. Oxígeno hiperbárico. Desbridamientos. Tiosulfato sódico.	Calcificación de partes blandas.	Calcificación de partes blandas profunda.	Curación a los 6 meses (3 meses tras iniciar el tiosulfato).

Autor	Año	Edad	Sexo	Localización	Calcio	Volumen	Lesiones	Tratamiento	Histología	Imagen	Evolución
Chen TK (150)	2010	3 días (33 días de gestación)		Maleolo	GC		24 horas: inflamación. 10 días: celulitis y síndrome compartimental.	Frio local Oxacilina y posteriormente Ampicilina-gentamicina F asciotomía a los 18 y 21 días Después se cambió a Vanco+cefazidima	Fibrosis, necrosis y calcificación	Extensa calcificación extraósea. A los 3 meses se vio disminución del calcio	
Pugashetti (36)	2011	49 AÑOS	V	Dorso mano izquierda	Calcio (no pone cual)		Placa rosa-amarillenta con vesículas.		Calcificación dérmica		
		41 años	M	Antebrazo izquierdo	Calcio (no pone cual)		10 días: placa dura y eritematosa, con pápulas blancas		Hiperplasia psoriasiforme epidérmica. Calcio en la parte más alta de la dermis papilar, con fibroplasia y necrosis.		
Vaccari S (34)	2013	17 meses	M	Tobillo izquierdo	GC		Eritema, placas blanco-amarillentas.	Corticoides tópicos			
Cizmeci MN (154)	2013	3 días (36 días de gestación)	V	Dorso mano izquierda	GC		24 horas: edema y necrosis cutánea, fría y dolorosa. Celulitis.	Elevación del miembro, infusión de salino, pomada de nupironica y colagenasa. Desbridamiento quirúrgico. Vancomicina y gentamicina.			Presentó evolución favorable.
Ching DLH (177)	2014	4 días	V	Dorso mano derecha	GC		3 días: Edema y placa.	Conservador		Calcinosis cutis	Recuperación en 20 semanas.
Sivrioğlu N (79)	2014	1 día		Pie	GC		Edema, decoloración o eritema, induración, ampollas, necrosis.	Compresas frías. Después compresas con crema hidratante. La necrosis se desbrida con Versajet.			Epitelización en 14 días.
		3 días		Cuero cabelludo							
		5 días		Mano							
		14 días		Pie							
		18 días		Mano							
		1 mes		Pie							
		2 meses		Mano							
		3 meses		Mano							
		13 días		Mano							
Xu C (162)	2016	83 años	V		CC	0,1mMol, 10 ml/h	Necrosis.	Desbridamiento e injerto. Terapia presión negativa.			

ANEXO IV

Informe favorable del Comité Ético de Experimentación Animal de la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña para la realización del estudio experimental en ratones.



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL DE LA XXIAC

Dña. María Ríos Neira, como secretaria del Comité Ético de Experimentación Animal de la XXIAC

DECLARO:

1. Que el siguiente proyecto:

Estudio experimental en ratones del uso de antídotos para la extravasación de gluconato cálcico.

2. Que tiene una duración de: 9 meses

3. Que se llevará a cabo por personas capacitadas o autorizadas de forma temporal en las condiciones establecidas en el artículo 15.3 del RD 53/2013 bajo supervisión responsable.

4. Que se realiza en un centro usuario autorizado.

5. Que se realizará de forma que se evite a los animales cualquier dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero que sean innecesarios.

6. Que se tomarán las medidas adecuadas para minimizar el sufrimiento animal una vez conseguida la finalidad de los procedimientos.

7. Que ha sido revisado de acuerdo a la normativa vigente.

8. Que el centro donde se lleva a cabo el proyecto posee programas de aclimatación y aprendizaje adecuados para los animales según los procedimientos y la duración del proyecto.

9. Que ha sido revisado basándose en las reuniones internas desarrolladas por el CEEA de la XXIAC en las siguientes fechas:

Código y fecha de reunión: **2015/R03, 10/07/2015**

Código y fecha del acta de reunión: **2015/R03, 10/07/2015**

CONFIRMO:

Que el proyecto sometido a este informe del CEEA, una vez examinada toda la documentación presentada, se clasifica como: FAVORABLE

Secretaria Órgano Habilitado

Presidente Órgano Habilitado

Nombre: María Ríos Neira

Nombre: Alberto Centeno Cortés

Fecha: 31/7/2015

Fecha: 31/7/2015

Firma:

7. ÍNDICE DE TÉRMINOS

A

Aciclovir♦57
 Aminofilina♦58,64
 Antídotos♦64
 Arginina♦55
 Arteriolopatía urémica calcificante♦27
 Azul de metileno♦55, 56, 69

B

BALB/c (ratón)♦93

C

Calcifilaxia♦27
 Calcinosis cutis♦18
 Calcio (presentación)♦13
 Chi cuadrado♦106
 Citostáticos♦ 32,38,46
 Citotoxicidad♦42
 Cloruro cálcico♦13,52,143,151
 Contrastes yodados♦ 48,50
 Corticoides♦67
 CREST, síndrome♦20,24

D

Dermatomiositis♦24
 Dermis♦4
 Dexrazoxane♦69
 Dextrosa♦53
 Dimetilsulfóxido♦66
 Dobutamina♦56
 Dopamina♦55
 Doxorubicina♦38,66

E

Ehlers-Danlos, síndrome♦25
 Epidermis♦2
 Epinefrina♦ 43,56,69
 Esclerodermia♦24,67

F

Fenilefrina♦56
 Fenitoína♦57,64,70
 Fentolamina♦69
 FGF-23♦11
 Fibrodisplasia osificante♦26
 Fisher, test♦106
Flushout (técnica) ♦71
 Folículo piloso♦5

G

Gadolinio, contraste♦51
 Gault, técnica♦71
 Gluconato cálcico (ficha técnica)♦94

H

Hematoxilina-eosina (H&E)♦18,128
 Hialuronidasa
 Fármaco♦64
 Resultados del estudio♦153
 Hidroxiapatita♦18,23,143,144
 Hipercalcemia♦11
 Hipocalcemia♦11
 Hipodermis♦5

I

Inyectores automáticos♦44
 Iopramida♦49
 Irritante (quimioterápicos)♦47

L

Liposucción♦71

M

Mamógrafo digital♦103
 Manitol♦55
 Mecloretamina♦68
 Melanocito♦3
 Microscopio♦97
 Milk-alkali♦26

N

Nafcilina♦55,64
Nitroglicerina♦69

O

Osificación♦19
Osmolalidad♦41,50,52
Osmolaridad♦41,52,53

P

Paniculitis pancreática♦24
Papaverina♦69
PELOD (índice)♦16
pH♦42
Pie de rey♦97
Presión de infusión♦44
Procaína♦69
Prometazina♦58,67,70
Propofol♦56,62
Pseudoxantoma elástico♦24

Q

Queratinocito♦2
Quimioterápicos♦46

R

Recall (efecto)♦38
Ringer-lactato♦53
Rojo de alizarina (tinción)♦18

S

Sevoflurano♦98
Suero hipertónico♦54
Suero salino
 Fármaco♦54,95
 Resultados del estudio♦151

T

Terbutalina♦69
Tiopental♦56,62
Tiosulfato sódico
 Fármaco♦67
 Resultados del estudio♦155
Triamcinolona acetónido
 Fármaco♦94
 Resultados del estudio♦159

U

U de Mann-Whitney (test)♦106

V

Vasoconstricción♦43
Vasopresina♦56,70
Vesicante (quimioterápicos)♦46
Von-Kossa (tinción)♦18